

Capacité de Médecine Tropicale

Histoplasmosse cérébrale et VIH en Guyane : étude descriptive sur 25 ans.

Présenté par
DIONE Aïda
Née le 22/10/1985

Directeur
Dr EPELBOIN Loïc

Rapporteur
Dr PISTONE Thierry

JURY

Président	Pr D Malvy
Membres	Dr Th Pistone Dr B Portal Dr MC Receveur

Remerciements

Aux membres du jury :

- Monsieur le Professeur Denis Malvy
- Monsieur le Docteur Thierry Pistone
- Madame le Docteur Marie-Catherine Receveur
- Monsieur le Docteur Bernard Portal

En vous remerciant de votre participation au jury de ce mémoire

Au Dr Epelboin Loïc, merci d'avoir accepté d'être mon directeur de mémoire. Merci pour ton aide et tes précieux conseils dans la rédaction.

Au Pr Couppié Pierre et au Dr Adénis Antoine, merci de m'avoir donné accès à « la base de données histoplasmoses et VIH Guyane », merci pour votre disponibilité et sympathie.

Au Pr Pierre-Demar Magalie et au Dr Blancher Denis, merci pour l'ensemble des données mycologiques que vous m'avez fournies.

Au Dr Calciati Eugenio à Saint-Laurent, merci de nous avoir transmis les comptes rendus des patients du CHOG.

Au Dr Djossou et à l'équipe du service de maladies infectieuses et tropicales du CHAR, vous m'avez encadrée et intégrée complètement aux activités du service pendant mon stage à Cayenne et je vous en remercie infiniment.

Au Dr Pistone Thierry merci pour ta compréhension et ton efficacité en tant que rapporteur de ce travail.

A Mme Estager Muriel, pour votre compréhension et votre gentillesse.

A ma famille, pour sa patience et ses encouragements.

A tous ceux qui m'ont aidé de loin ou de près dans ce travail et dans les stages : Merci

Liste des abréviations

ARV	Anti Rétro Viral
CHAR	Centre Hospitalier Andrée ROSEMON
CHOG	Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais
CMCK	Centre Médico Chirurgical de Kourou Pierre BOURSIQUOT
CMV	CytoMégaloVirus
CV	Charge Virale
EBV	Ebstein Barr Virus
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion-Recovery
HD	Histoplasmosse Disséminée
IFN α	InterFéroN alpha
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LBA	Liquide Broncho Alvéolaire
LDH	Lactate Déshydrogénases
LCR	Liquide Céphalo Rachidien
PCR	Polymerase Chain Reaction
RP	Radio Pulmonaire
SIDA	Syndrome d'Immuno Déficience Acquise
VIH	Virus de l'Immunodéficiência Humaine

Résumé

La littérature sur l'histoplasmose cérébrale est pauvre, à l'image de cette maladie d'exception. L'objectif principal était de décrire les caractéristiques cliniques et paracliniques de l'histoplasmose cérébrale en Guyane dans le contexte spécifique de l'incidence élevée de cette mycose profonde chez le patient VIH en Guyane.

Pour ce faire nous avons réalisé une étude descriptive et rétrospective sur une période d'inclusion allant du 1^{er} janvier 1990 au 31 décembre 2014, soit 24 ans. Nous avons utilisée trois sources d'information pour ce recueil : la base de données histoplasmose et VIH Guyane, les dossiers médicaux des patients ou à défaut le Compte Rendu d'Hospitalisation (CRH) de l'épisode infectieux et le logiciel Nadis°.

Nous avons retenu six patients dont quatre femmes et deux hommes avec une moyenne d'âge de quarante ans avec un taux de CD4 variant de 7 à 65/mm³ (moyenne à 41,3/mm³). Cliniquement cinq patients sur six présentaient des signes neurologiques, à savoir méningo encéphalite, syndrome méningé, céphalées fébriles, déficit focal, ralentissement idéo moteur, ataxie, syndrome confusionnel et désorientation temporo spatiale. Au niveau biologique on retrouve une anémie et une neutropénie, l'augmentation de la CRP et des LDH était plus aléatoire. Tous les patients avaient un LCR positif à *Histoplasma capsulatum* (critère d'inclusion), cinq l'étaient à la culture et un à la PCR. L'imagerie était pathologique pour la moitié des patients. Enfin les 2/3 des patients ont été traités par de l'itraconazole (SPORANOX®). La mortalité à 28 jours a été estimée à 33%.

C'est la plus grande série réalisée à ce jour sur les cas d'histoplasmose cérébrale chez le sujet VIH. Elle rend compte de la diversité des signes cliniques, biologiques et radiologiques que revêt cette pathologie rare, ainsi que la difficulté pour poser le diagnostic.

Ainsi Il faudrait l'évoquer devant toute atteinte neurologique chez un patient de retour de zone d'endémie après un premier bilan étiologique négatif (tuberculose, cryptococcose, toxoplasmose...) à fortiori chez un patient immunodéprimé.

Mots-clés : Histoplasmose Cérébrale, VIH, Histoplasmose Disséminée, Immunodépression, Céphalées, LCR, Histoplasma capsulatum, Hydrocéphalie

Sommaire

INTRODUCTION	P.6
GENERALITE.....	P.7
Situation Guyanaise	
<i>Histoplasma Capsulatum</i>	
Découverte historique	
Histologie et physiologie	P.8
Clinique	P.11
Diagnostic Mycologique	P.13
Traitement	P.15
Histoplasmose Cérébrale	P.16
ETUDE	P.19
Objectif de l'Etude	
Matériel et Méthode	
Type d'étude	
Critère d'inclusion	
Recueil des données	
Analyse et interprétation des données	P.20
Résultats	
Généralité	P.21
Infection à <i>H.capsulatum</i>	P.23
Présentation clinique	
Résultats biologiques	
Imagerie	P.24
Traitement	P.26
Evolution	
DISCUSSION	P.27
Les limites de l'étude	
Type d'étude	
Le critère d'inclusion	
Recueil d'informations	P.28
Résultats	
La population	
Infection à <i>Histoplasma capsulatum</i>	P.29
Clinique et paraclinique	
Traitement	P.30
Evolution	P.31
Cas n°4 et cas n°6	
Littérature	P.33
Immunodéprimé	
Histoplasmose cérébrale de l'immunocompétent	P.34
Tuberculose.	P.36
Test Diagnostique	
CONCLUSION.....	P.38
BIBLIOGRAPHIE.....	P.39
ANNEXE 1- Traitement de l'histoplasmose.....	P.44
ANNEXE 2- Description des 6 cas d'histoplasmose cérébrale.....	P.45
ANNEXE 3- Récapitulatif des résultats	P.52

INTRODUCTION

Durant mon stage de Capacité en Médecine Tropicale réalisé du 16/03/15 au 03/04/15 à Cayenne, nous avons reçu une patiente en consultation qui avait comme antécédent récent une histoplasmosse cérébrale. Elle avait été prise en charge dans l'Unité des Maladies infectieuses et Tropicales du Centre Hospitalier André Rosemon (CHAR) cinq mois avant.

Ce cas m'a interpellé, car jusqu'alors pour moi l'histoplasmosse se limitait à un diagnostic d'élimination ou au mieux à une pathologie bénigne. Après quelques recherches bibliographiques, j'ai pu découvrir la dangerosité et la sévérité que présente cette affection dans les zones d'endémie. Plus le patient est immunodéprimé, plus la forme clinique développée est sévère. Dans la région caribéenne et en Amérique latine, l'histoplasmosse est un véritable problème de santé publique.

Par contre en limitant les recherches à l'histoplasmosse cérébrale, la littérature est pauvre, à l'image de cette maladie d'exception. C'est de ce désir d'avoir plus d'information qu'est née l'idée de ce mémoire. Dans un premier temps le cas clinique de la précédente patiente a été proposé et accepté en publication dans une revue infectiologique à diffusion francophone (*Méningo-encéphalite à Histoplasma capsulatum chez une patiente infectée par le VIH : une pathologie à évoquer chez les patients vivant ou de retour d'Amérique Latine. Aïda Dione, Loïc Epelboin, Agnès Lévi, et al. La lettre de l'infectiologue. 2015. In press.*), puis nous avons décidé de décrire les cas d'histoplasmosse cérébrale, survenus en Guyane sur les 25 dernières années et de les comparer aux données de la science.

Ainsi dans ce travail, nous insisterons pour commencer sur la place qu'a l'histoplasmosse en Guyane, puis nous ferons une mise au point sur sa prise en charge et notamment celle de l'atteinte cérébrale.

Dans un deuxième temps nous exposerons les caractéristiques de notre étude et ses résultats. Et enfin dans un dernier temps nous discuterons de ceux-ci et des problématiques que posent l'histoplasmosse.

1. GENERALITES

1.1. Situation Guyanaise

L'histoplasmose est un problème de santé publique en Amérique latine. (1) En Guyane, chez le patient VIH, l'histoplasmose disséminé est la deuxième cause plus fréquente d'infection opportuniste et la première cause de mort avec la toxoplasmose cérébrale (2).

C'est une zone d'endémie pour *Histoplasma capsulatum* (*H.capsulatum*) d'une part et d'autre part l'incidence du VIH y est 10 fois plus importante qu'en métropole avec une population contaminée par le VIH évaluée à 147 personnes pour 100 000 (contre 18 pour 100 000 en métropole). L'incidence du VIH est estimée à 1,8% (3). Selon la définition de l'OMS, ce chiffre place la Guyane Française en zone d'épidémie généralisée, c'est à dire que le virus ne se limite pas à certains groupes à risque et qu'il infecte toutes les catégories de la population (4).

On obtient ainsi une incidence d'infection à *H.capsulatum* de 2,9 pour 100 personnes par an. Les contaminations sont plus fréquentes durant la saison sèche que pendant la saison humide car durant cette période, les individus reprennent leurs activités en forêt (5).

1.2. *Histoplasma capsulatum*

1.2.1. Découverte historique

C'est en 1905, que Darling (6) découvre, lors d'une autopsie d'un travailleur du canal de Panama, des corps sphériques semblant encapsulés. Il les nomme *Histoplasma capsulatum*. Ce n'est que 20 ans après que DeMontbreun découvre que l'histoplasmose est une mycose (7). Il isole chez un enfant contaminé, le champignon responsable et l'identifie sous ses deux formes (mycélienne et levure).

En 1940-1941, dans les régions de la vallée du Mississippi et de l'Ohio, on observe sur les radiographies de patients jeunes des calcifications pulmonaires multiples avec des réactions intradermiques négatives à la tuberculine, mais positives à l'histoplasmine (antigène d'*H.capsulatum*).

Jusqu'en 1945, l'histoplasmose était considérée comme une pathologie mortelle et exceptionnelle. Ce n'est qu'après cette date, grâce aux travaux de Christie, de Furcolow et d'Emmons, qu'on découvre son mode de transmission et qu'il est admis qu'il s'agit d'une pathologie fréquente et bénigne chez le sujet immunocompétent.

Ce n'est que plus tard que l'on découvrira la forme clinique disséminée chez les patients immunodéprimés.

1.2.2. Histologie et physiopathologie

Il existe 3 souches d'histoplasmoses :

- L'*Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* qui nous intéresse ici et que nous détaillerons plus bas.
- L'*Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* est la deuxième d'histoplasmose humaine. Elle touche le continent Africain et Madagascar. Les atteintes cliniques sont principalement cutanées, ganglionnaires et osseuses. Il semblerait que cette souche soit moins influencée que la précédente par l'infection par le VIH. Les diagnostics différentiels sont la tuberculose, la lèpre et en cas d'atteinte isolée sur la peau et le visage, un *Molluscum contagiosum*.
- L'*Histoplasma capsulatum* var. *farciminosum* qui infecte le cheval et la mule, mais pas l'Homme (8). Son mécanisme d'action et son tropisme restent pour l'instant inconnus.

L'*Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* est un agent fongique dimorphique. On distingue la forme dite mycélienne faite de *macroconidies*, spores de 8 à 15 µm de diamètre (figure 1), présent dans les fientes d'oiseaux. Il s'agit d'une forme infectante non pathogène.

Elles sont très abondantes dans les endroits confinés tel les grottes et les tunnels, ainsi qu'en zone rurale (fermes, poulailler...). En zone d'endémie, des petites épidémies peuvent apparaître lors de destruction de pigeonniers, de poulaillers ou bien lors d'explorations spéléologiques.

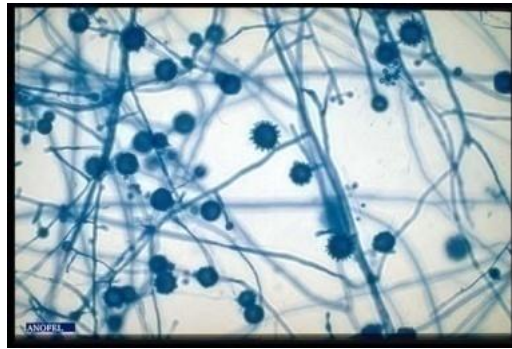


Figure 1 *Histoplasma capsulatum*, aspect microscopique (forme filamenteuse ou mycélienne) (9)

La deuxième forme correspond aux levures de 2 à 4 μm que l'on retrouve à l'intérieur et l'extérieur des macrophages dans le poumon. Elles impliquent l'immunité cellulaire T.

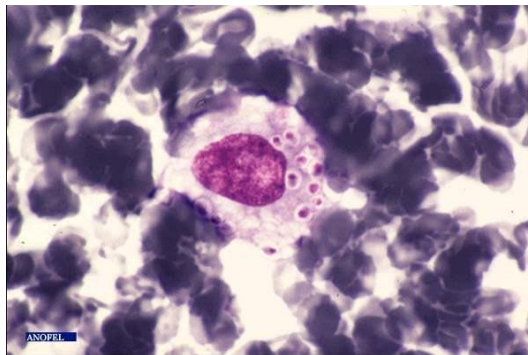


Figure 2 : LBA : petites levures d'*Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (MGG x 1000) (9)

Il n'y a pas de contamination interhumaine. L'homme se contamine par inhalation des poussières riches en spores. Celles-ci deviennent pathogènes dans le poumon. Les spores sont alors phagocytées par les macrophages où elles se transforment en levures et se multiplient (figure 3).

L'immunité anti-histoplasme est sous la dépendance des lymphocytes T (essentiellement les CD4) et des cytokines pouvant stimuler la fonction macrophagique (rôle important de l' $\text{IFN}\alpha$). Par le biais des macrophages, le champignon peut alors se répandre dans tout l'organisme. Chez les patients VIH aux CD4 bas, l'histoplasmose peut se « réveiller » de nombreuses années après la primo-infection = réactivation (5,9–11).

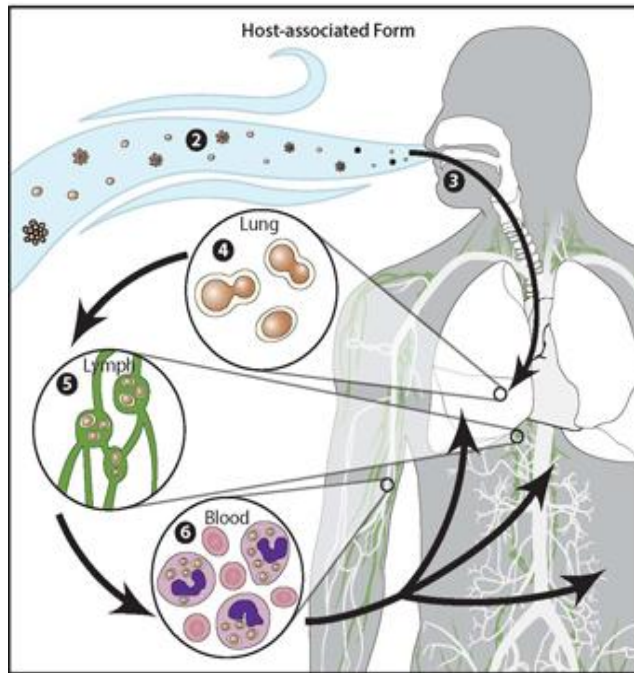


Figure 3: Mécanisme de dissémination (11)

Les régions d'endémie sont les Etats-Unis (Ohio / Missipi), l'Amérique centrale et du Sud, l'Afrique intertropicale et du Sud, l'Asie et l'Océanie (notamment la Nouvelle-Calédonie). L'histoplasmose à *H.capsulatum* est absente sur le continent européen en dehors d'un foyer en Italie (région de l'Emilie-Romagne).(12)

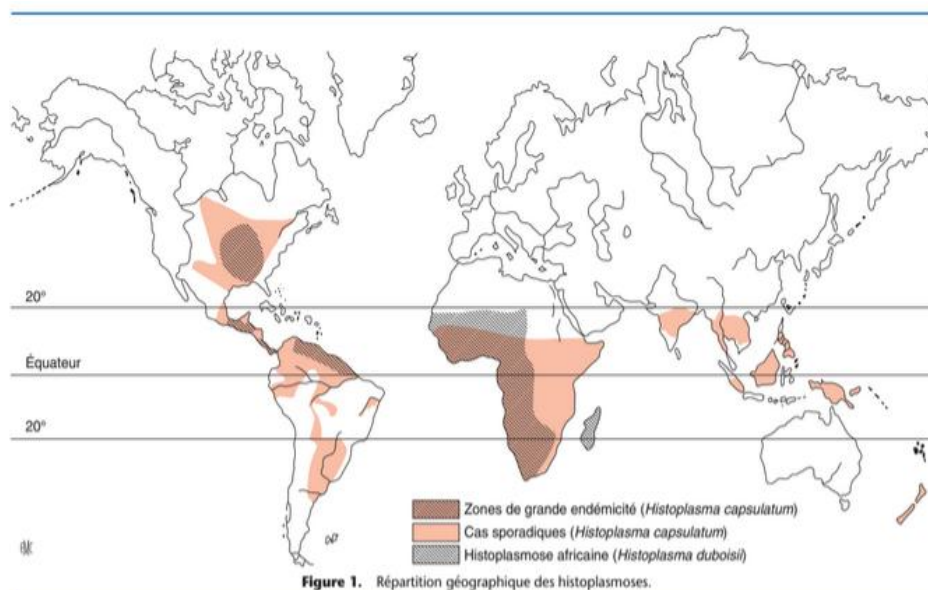


Figure 4 : Répartition géographique des histoplasmoses (13)

1.2.3. Clinique

L'histoplasmosse infecte les patients sans limite d'âge. Les enfants font plus souvent des infections aiguës généralisées tandis que les adultes font généralement des formes pulmonaires. Les manifestations cliniques sont fonctions du statut immunitaire du patient, de la virulence de la souche et de la quantité de spores inhalées.

Dans 50 à 90 % des cas, les patients immunocompétents sont asymptomatiques (95 à 99 % des infections passent inaperçues) (14,15). L'infection peut se déclarer des années après la contamination. Les histoplasmoses peuvent rester « dormantes » et ne devenir actives que plusieurs années après que le sujet ait quitté la région de contamination (16–18).

A côté de l'histoplasmosse asymptomatique qui représente la majorité des cas, on décrit trois formes cliniques : l'histoplasmosse pulmonaire aiguë et l'histoplasmosse chronique et leurs complications et l'histoplasmosse disséminée (10).

*L'histoplasmosse asymptomatique

La plus fréquente (50 à 90% des cas) souvent découverte soit rétrospectivement par une IDR à l'histoplasmine (IDR-H) positive soit fortuitement par des calcifications pulmonaires et/ou spléniques sur des radiographies.

*L'histoplasmosse pulmonaire aiguë

L'atteinte pulmonaire représente 60% des infections symptomatiques (19). Les signes cliniques sont variables et sont souvent confondus avec une infection pulmonaire banale (fièvre, asthénie, toux...). La radiographie pulmonaire retrouve des infiltrats nodulaires plus ou moins diffus et des adénopathies médiastinales. Les symptômes durent une dizaine de jours, puis disparaissent. Il existe une dissémination hématogène a minima, mais elle est maîtrisée par l'immunité cellulaire en deux semaines comme en témoigne la splénomégalie et les éventuelles calcifications retrouvées dans la rate et parfois le foie.

Bien qu'à priori banale, cette atteinte peut être gravissime en cas d'inhalation d'une concentration élevée d'*Histoplasma capsulatum*.

La forme pulmonaire est souvent confondue avec sarcoïdose ou une pneumopathie aigue communautaire résistant aux ATB (20).

Trois entités sont à distinguer :

- le granulome médiastinal, qui concerne moins de 10% des patients. Les adénopathies médiastinales s'hypertrophient et peuvent comprimer ou se fistuliser aux structures voisines. Il n'y a pas de tendance fibrosante. Celui-ci peut persister pendant des années ou bien disparaître spontanément.
- la médiastinite fibrosante (1%). Il s'agit d'une réaction fibreuse excessive à l'antigène. Elle entraîne une compression des structures avoisinantes. Elle n'est pas influencée par les traitements antifongiques.
- la forme nodulaire ou pseudotumorale ou histoplascome (1%) Elle se développe chez les sujets sains exposés à de nombreuses reprises au champignon. Elle se traduit par une ou plusieurs opacités arrondies, homogènes, de 1 à 4 cm de diamètre sans adénopathie satellite.

*L'histoplasmose pulmonaire chronique

Elle représente 10% des infections symptomatiques. Elle se retrouve chez les patients ayant une pathologie pulmonaire sous-jacente (tabac, emphysème...). La présentation clinique est pseudo-tuberculeuse (asthénie, amaigrissement...). L'évolution se fait par poussées et rémissions.

La radiographie pulmonaire montre des condensations parenchymateuses excavées (forme cavitaire) entourées de zones de condensation prédominant dans les sommets. S'y associe des adénopathies médiastinales et plus ou moins une pleurésie. Une fibrose extensive et des rétractions aggravent la fonction respiratoire.

Le diagnostic différentiel est la tuberculose et le cancer pulmonaire.

*L'histoplasmose disséminée (10,21)

Elle représente 10 % des formes symptomatiques. Elle survient plusieurs semaines, voire plusieurs mois, après la primo infection. L'immunité cellulaire joue un rôle majeur dans la défense contre *Histoplasma capsulatum*. Le risque de développer la maladie est élevé chez les patients infectés par le VIH qui ont moins de 200 CD4/mm³. De même pour le sujet sain si l'inoculation est massive (18).

Les patients à risque sont ceux résidant en zone d'endémie et ayant une immunodépression :

- les patients VIH avec des CD4 < 200/ mm ou 150,
- les hémopathies malignes,
- les transplantés d'organe,
- les patients sous traitements immunosuppresseurs (Anti TNF, corticoïdes...)

Elle réalise chez l'immunodéprimé, une forme septicémique polyviscérale. Si le tableau évolue souvent initialement à bas bruit, l'évolution spontanée est mortelle. L'histoplasmose disséminée, devant la tuberculose et la candidose œsophagienne, est l'infection opportuniste la plus fréquente au stade SIDA en Guyane française.

Elle se caractérise par une fièvre, une Altération de l'Etat Général (AEG), une perte de poids, une toux, une diarrhée. L'examen clinique montre :

- des atteintes viscérales multiples (adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie),
- des lésions buccales (chute des dents, ulcères de la langue et du palais).

D'autres localisations plus profondes sont décrites notamment surrénaliennes (fréquentes), digestives, hépatiques, cardiaques et neurologiques. Nous y reviendrons plus bas.

Biologiquement on retrouve fréquemment une pancytopenie, associée à une augmentation des enzymes hépatiques, des lactates déshydrogénases (LDH), de la CRP et de la ferritine. Les hémocultures et la culture de la moelle osseuse sont positives.

Dans sa forme disséminée, l'histoplasmose peut évoquer une tuberculose, une leishmaniose viscérale (22) et en Asie, la pénicilliose à *Penicillium marneffe*. Elle peut aussi simuler une hémopathie ou une maladie de Hodgkin.

1.2.4. Diagnostic Mycologique (9,12)

On réalise des prélèvements à la recherche du champignon dans l'expectoration, le LBA, le sang, la moelle osseuse, les frottis ou les biopsies des lésions cutanées ou muqueuses, les biopsies (ganglions, foie, rate, tube digestif) et les liquides biologiques (LCR, urine). Le myélogramme est un examen de référence et il fait souvent à lui seul le diagnostic (14).

L'examen direct et la coloration au May-Grünwald-Giemsa, assure le diagnostic immédiat. On distingue alors des petits éléments lévuriformes, sphériques, de 3 à 5 µm de diamètre réfringents, colorés intensément en violet et entourés d'un halo clair.

La culture sur milieu de Sabouraud doit se réaliser dans un laboratoire avec hotte de haute sécurité (spores). Elle est d'autant plus positive que le patient est immunodéprimé. Les cultures se présentent sous forme de colonies blanches duveteuses.

Elles poussent en cinq à sept jours mais parfois plus lentement : quatre à six semaines.

Un antigène polysaccharidique peut être décelé dans le sang, les urines ou d'autres liquides biologiques. La détection est plus sensible dans les urines avec 90 % de positivité dans les formes disséminées, 60 à 80 % dans les formes pulmonaires aiguës diffuses, 40 % dans les formes cavitaires et 20 % dans les primo-infections patentes. Les variations du titre d'antigène permettent de suivre l'évolution de la maladie. Mais le test n'est disponible qu'aux États-Unis (23).

La sérologie est positive chez 80 à 90 % des patients avec une histoplasmosse pulmonaire. Le délai de positivité est de un à deux mois ; la réponse en anticorps est diminuée, voire négative chez les patients immunodéprimés et il existe des réactions croisées (20).

Le diagnostic par PCR sur les échantillons biologiques n'est pas encore standardisé bien qu'il semble d'un grand intérêt chez les immunodéprimés (24). A Cayenne, la PCR est utilisée avec précaution car depuis sa mise en place en 2007, il y a eu beaucoup d'erreurs avec quelques problèmes techniques. Actuellement elle est utilisée exceptionnellement sur demande et lorsque que les cultures sur milieu sont difficiles comme le colon et les ganglions.

L'IDR à l'histoplasmine est réalisée par l'injection intradermique d'histoplasmine. La lecture se fait après 48 h. Elle est considérée comme positive si la papule dépasse 6 mm (25). Sa positivité témoigne d'un contact avec *Histoplasma capsulatum* mais n'affirme pas la maladie évolutive. Ce test se positive en 2 à 4 semaines après la contamination. Elle n'est que rarement réalisée en pratique courante

1.2.5. Traitement (26) [cf. Annexe 1]

Seules les formes symptomatiques sont traitées. Les formes pulmonaires aiguës isolées ou pauci symptomatiques guérissent habituellement spontanément. C'est le cas de la majorité des observations chez le sujet immunocompétent.

Dans certaine situation comme l'absence d'amélioration spontanée ou devant la persistance de la fièvre plus de trois semaines on peut proposer un traitement par itraconazole (SPORANOX®) 200 à 400mg/j pendant 6 à 12 semaines.

En cas de symptomatologie pulmonaire sévère aiguë chez l'immunocompétent, l'itraconazole est prescrit d'emblée à raison de 200 à 400 mg/j/12 semaines de traitement.

En cas d'histoplasmose pulmonaire chronique, l'itraconazole (SPORANOX®) est indiqué à raison de 200 à 400 mg/j/1 an à 2 ans.

Dans les formes mettant en jeu le pronostic vital, l'amphotéricine B par voie intraveineuse, 0,7-1mg/kg par jour ou l'amphotéricine B liposomale 3 à 5mg/kg par jour -, sont indiquées. Si amélioration clinique à 14jours, on fait un relais per os par l'itraconazole : 200 mg trois fois par jour pendant trois jours puis 200mg deux fois par jour pour une durée de trois mois puis 200 mg/j pendant au moins 1 an, et jusqu'à restauration de l'immunité.

Dans les formes très sévères une corticothérapie peu se discuter (60 mg/j/15 jours de prednisolone).

En cas d'histoplasmose disséminée l'amphotéricine B (0,7 – 1 mg/kg/j) est prescrite d'emblée pendant les trois premières semaines, le relais est pris par l'Itraconazole pendant une durée de 2 à 4 mois (200 à 400 mg/j). Le fluconazole (TRIFLUCAN®) est une alternative en cas d'échec ou d'intolérance à l'amphotéricine B, la posologie est identique 200 à 400 mg/j.

Cas particulier du patient VIH :

Depuis 1987, l'Histoplasmose Disséminée (HD) fait partie des infections classant SIDA. Chez ces patients l'amphotéricine B conventionnelle en traitement d'attaque peut être remplacé avantageusement par l'amphotéricine B liposomale (AMBISOME®), le relais étant pris soit par l'itraconazole, soit par le fluconazole.

Il ne faut pas administrer un traitement par Anti Rétro Virale (ARV) avant que l'infection fongique ait été contrôlée, soit après au moins 2 semaines de traitement antifongique.

Si le patient a moins de 150 CD4/mm³ il faut introduire une prophylaxie primaire par l'itraconazole 200 mg/j (26,27). La prophylaxie secondaire est indiquée tant que persiste l'immunodépression. L'Itraconazole, à raison de 200 à 400 mg/j est proposé en première intention.

1.3.Histoplasmosse cérébrale

Dans le cas qui nous concerne nous avons souhaité étudier les cas d'histoplasmosse cérébrale chez les immunodéprimés. L'histoplasmosse cérébrale ne touche que 5 à 10% des patients, ayant une histoplasmosse disséminée (28,29). Elle se produit suite à une dissémination hématogène aux méninges ou au cerveau.

La méningite chronique qui est la manifestation la plus commune est caractérisée par une atteinte méningée basilaire. La ponction lombaire retrouve généralement une hypercellularité lymphocytaire ou pleiocytose, associée à une hyperprotéinorachie, normo ou hypoglycorachie.

Ce ne sont pas les seuls signes. L'atteinte neurologique se traduit cliniquement par de multiples symptômes tels les déficits focaux, des céphalées chroniques, des atteintes des paires crâniennes, une léthargie, des troubles du comportement, une diplopie, une ataxie, des troubles de la marche...

Mais aussi des syndromes comme une méningite chronique, un AVC, des embolies septiques, une encéphalite, une myélopathie, des effets de masse, une hydrocéphalie avec nécessité de pose de dérivation ventriculaire...

Il n'existe pas de signes radiologiques pathognomoniques. Les images visualisées sont souvent polymorphes (*figure 5 et figure 6*) et on peut retrouver différents aspect tel :

- des anomalies à l'IRM en T1 hypoT1 et hyper T2 avec prise de contraste en anneau, souvent < 2 cm mais parfois avec effet de masse,
- signes évocateurs de méningite +/- vascularite associée, de la portion basilaire cérébrale et des espaces leptoméningés,
- un Granulome miliaire avec atteinte du cerveau, des méninges et des plexus choroïdes,
- des Abscès (immunocompétent)
- une Hydrocéphalie ...

Figure 5 : Scanner Cérébral de lésions d'Histoplasma capsulatum (30,31)

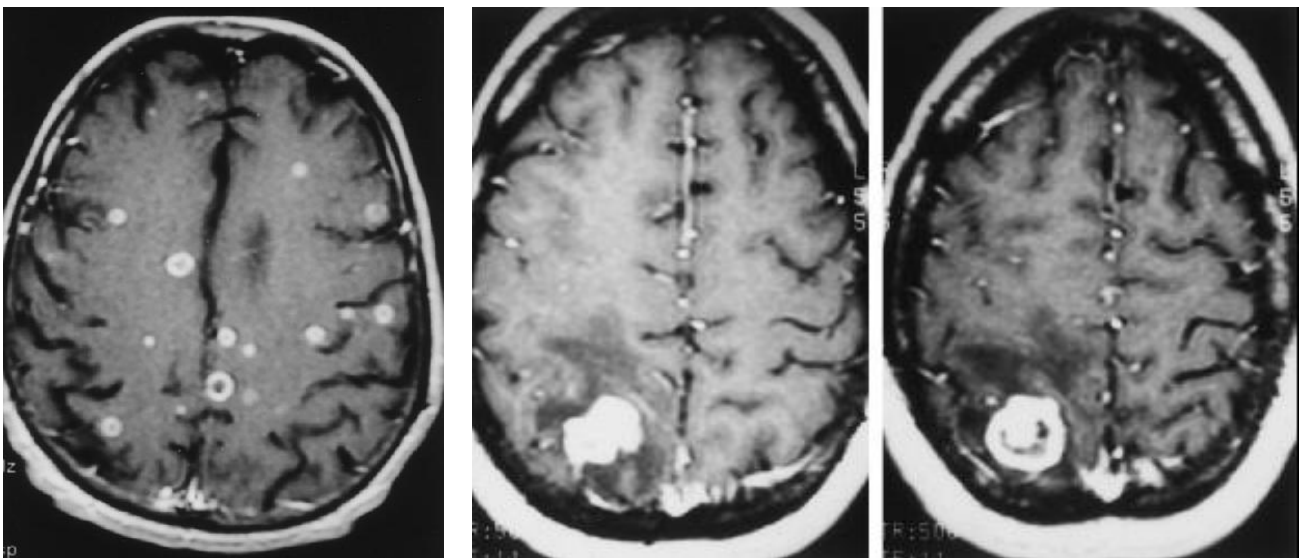
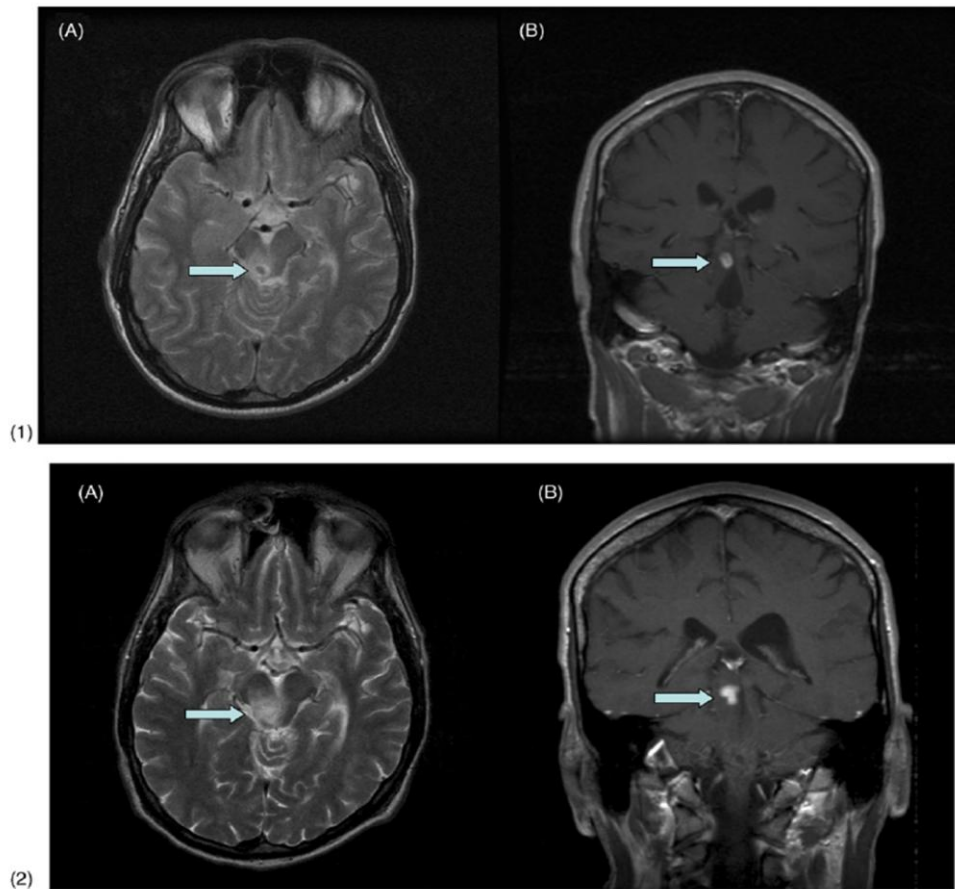


Figure 6 : IRM Cérébral de lésions d'*Histoplasma capsulatum*

Figs. 1-2. Axial T2 (A) and coronal T1 (B) sectioned MR images showing enhancing lesion at the right tegmentum at presentation (1) and 5 months (2).

Les atteintes cérébrales sont difficiles à traiter. Il ne faut pas hésiter à réitérer les ponctions lombaires afin de vérifier l'efficacité thérapeutique.

Le traitement repose sur : l'amphotéricine B liposomal 5mg/kg par jour avec une dose totale cumulée de 175 mg/kg en quatre à six semaines suivie par l'itraconazole 400 à 600 mg/j pendant au moins un an et jusqu'à résolution des anomalies du LCR(11,26,29). Il pénètre mieux dans le système nerveux central et s'avère moins toxique que l'amphotéricine B. L'itraconazole peut être remplacé par du fluconazole à la dose de 800mg/jours pendant 12 mois minimum.

Les critères d'arrêt sont fonction de l'état d'immunodépression du patient.

2. ETUDE

2.1. Objectif de l'Etude

L'objectif principal est de décrire les caractéristiques cliniques et paracliniques de l'histoplasmosse cérébrale en Guyane dans le contexte spécifique de l'incidence élevée de cette mycose profonde chez le patient VIH en Guyane.

2.2. Matériel et méthode

2.2.1. Type d'étude

Nous avons réalisé, une étude descriptive et rétrospective parmi les patients résidant en Guyane sur une période allant du 1^{er} janvier 1990 au 31 décembre 2014, soit 24 ans.

Ce recueil d'informations s'est réalisé à Cayenne sur deux périodes du 16/03/15 au 03/04/15 et du 17/08/15 au 21/08/15 (où je me suis rendue sur place).

2.2.2. Critère d'inclusion

Le principal critère d'inclusion retenu est un LCR positif pour l'*Histoplasma capsulatum* à l'examen direct et/ou en culture et/ou en PCR. Il est donc aussi le seul critère d'exclusion si absent.

2.2.3. Recueil des données

Les patients ont été identifiés à partir de la base de données du centre hospitalier de Cayenne intitulée: « Base de données histoplasmosse et VIH Guyane » qui inclut depuis le 25/01/1982 tous les patients résidant sur le territoire Guyanais ayant présenté une histoplasmosse (toutes atteintes confondues). Cette base de données est multicentrique en Guyane et inclut les patients admis au Centre Hospitalier Andrée ROSEMON (CHAR) de Cayenne, au Centre Médico Chirurgical de Kourou Pierre BOURSIQUOT (CMCK) et au Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais (CHOG) Franck JOLY à Saint Laurent.

Les patients y sont enregistrés jusqu'au 30/09/2011. Pour récupérer les informations concernant la période du [01/10/2011 au 31/12/2014], nous avons fait appel au laboratoire de Parasitologie du CHAR. Un seul patient a été retrouvé avec un LCR positif à *Histoplasma capsulatum* sur cette période.

Des données démographiques, anamnestiques, cliniques, biologiques, radiologiques et évolutives ont été obtenues à partir des dossiers et/ou compte-rendus des patients soit en ressortant le dossier papier, soit à partir des logiciels Cora® et Nadis® pour les informations cliniques, et SRI® pour les données biologiques, soit à partir des CRH communiqués par le CHOG.

Les informations des différents centres ont été collectées depuis le Centre Hospitalier Andrée ROSEMON (CHAR).

2.2.4. Analyse et interprétation des données

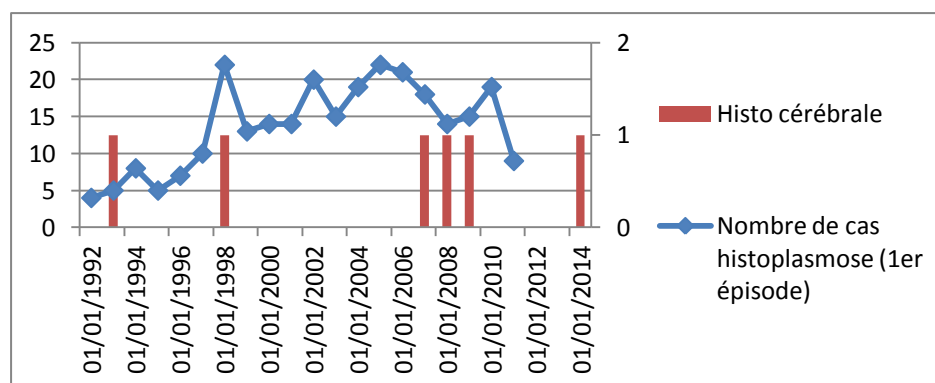
Nous avons comparé les résultats obtenus pour chaque patient entre eux en utilisant le logiciel Microsoft EXCEL 2007®.

2.3. Résultats

Au total, nous avons retenu six patients (un patient initialement inclus a été exclu car il avait été enregistré par erreur comme ayant un LCR positif). Nous avons détaillé cas par cas les six patients retenus pour notre étude dans l'Annexe 2 et une partie de leurs résultats dans l'Annexe 3.

Sur la période allant du 01/01/1992 au 30/09/2011 on recense 274 cas d'histoplasmoses (toutes atteintes confondues) et 5 cas d'histoplasmoses cérébrales (cf. tableau 1 et figure 6). On obtient une fréquence de l'atteinte cérébrale sur cette période à 1,8%.

Figure 6 : Nombres de cas d'histoplasmoses 1^{er} épisode et nombre de cas d'histoplasmoses cérébrales en fonction des années.



Année	Nombre de cas histoplasmosse (1 ^{er} épisode)	Histoplasmosse cérébrale
1992	4	0
1993	5	1
1994	8	0
1995	5	0
1996	7	0
1997	10	0
1998	22	1
1999	13	0
2000	14	0
2001	14	0
2002	20	0
2003	15	0
2004	19	0
2005	22	0
2006	21	0
2007	18	1
2008	14	1
2009	15	1
2010	19	0
2011	9	0
2012	*	0
2013	*	0
2014	*	1

Tableau 1 : Nombres de cas d'histoplasmosse 1^{er} épisode et nombre de cas d'histoplasmosse cérébrale en fonction des années (=inconnu)*

2.3.1 Généralité

Les épisodes sont survenus respectivement en 1993, 1998, 2007, 2008, 2009 et 2014. Les prises en charge et l'accessibilité aux dossiers médicaux étaient donc plus ou moins facile en fonction des patients. Seul deux dossiers médicaux n'ont pu être obtenus. Les dates principales pour chaque patient sont résumées dans le tableau n°2.

Patient	PEC	Début de l'Episode	Date du diagnostique	Délais (jours)	Décès
cas n°1	CHOG	01/01/1993	18/01/1993	18j	16/02/1993
cas n°2	CMCK	08/09/1998	15/12/1998	69j	12/04/2006
cas n°3	CHOG	28/11/2007	28/11/2007	1j	non
cas n°4	CHOG	29/03/2008	05/04/2008	7j	08/09/2012
cas n°5	CHOG	20/02/2009	20/03/2009	28j	20/03/2009
cas n°6	CHAR	02/10/2014	10/11/2014	39j	non

Tableau 2 : Récapitulatif des dates de l'infection par H.capsulatum (PEC= Prise en charge)

Il s'agit de quatre femmes et deux hommes avec une médiane d'âge de 37,5 ans (IQ 25: 35.5-45, min-max 33-48). Les patients ont été pris en charge pour quatre d'entre eux au CHOG, un au CHAR et un au CMCK. Pour chacun d'eux il s'agit du premier épisode d'histoplasmosse.

Le mode de vie des patients a pu être déterminé partiellement pour 4 d'entre eux. Ainsi on apprend que le cas n°2 est au chômage, que le cas n°4, consomme du cannabis et de l'alcool, que le cas n°5 est SDF, toxicomane (CRACK et Cocaïne) et prostitué tandis que le cas n°6 vit en couple stable et n'a plus d'addiction (sevré du Tabac et de l'alcool). Les modes de vie des cas 1 et 3 sont inconnus.

Patient	Sexe	Age (année)	Origine	Mode de vie
cas n°1	F	33	Haïtien	*
Cas n°2	F	36	Haïtien	Chômage
cas n°3	H	47	Français	*
cas n°4	H	35	Suriname	Addiction cannabis/OH
cas n°5	F	48	Guyana	SDF/Toxicomane/Prostitué
cas n°6	F	39	Brésil	En couple stable

Tableau n°3 :
Caractéristiques
Démographiques
(F=femme, H=homme,
OH= alcool, *= inconnu)

Ils sont tous infectés par le VIH via une contamination hétérosexuelle. La date du diagnostic du VIH par rapport à l'épisode varie de 0 à 57 mois. Deux d'entre eux étaient coïnfectés par le VHC, mais ne présentaient pas d'infections opportunistes tandis que les quatre autres en avaient (cf. tableau n°4).

La Charge Virale (CV) pour le VIH n'est connue que pour les trois derniers patients. Le Taux de CD4 quant-à lui, varie de 7 à 65/mm³ avec une valeur moyenne à 41,3/mm³ (écart type= 23) et une médiane à 42,5 (donc inférieur à 150/mm³).

Patient	CV (nbr de copies)	CD4 (/mm ³)	Coinfection VHC	Infection opportuniste	Découverte VIH/infection (mois)
cas n°1	*	29	Oui	Non	52
cas n°2	*	62	Oui	Non	57
cas n°3	*	29	Non	Toxo et BK	0
cas n°4	687 000	7	Non	Candida	18
cas n°5	59 894	65	Non	EBV	48
cas n°6	147 615	56	Non	CMV	6

Tableau n°4 : Caractéristiques virales des patients (*=inconnu, CV=Charge virale, VHC= Virus de l'Hépatite C, Toxo= Toxoplasmose, BK= Tuberculose, EBV=Ebstein Barr Virus, CMV= CytoMégaloVirus)

2.3.2. L'Infection à *Histoplasma capsulatum*

2.3.2.1. Présentation clinique

Tous les patients, à part le cas n°4, présentaient des signes neurologiques et une méningite lymphocytaire (pour 4 sur 5) ou panachée pour le cas n°3 ; la protéinorachie et la glycorachie varie d'un patient à l'autre. On retrouve respectivement

- cas n°1 : une méningo encéphalite,
- cas n°2 : un syndrome méningé et des céphalées,
- cas n°3 : un déficit focal, un ralentissement idéo moteur et des céphalées,
- cas n°5 : une ataxie,
- cas n°6 : un syndrome méningée, avec déficit focal et une désorientation tempo-spatial

Bien que certain dossiers médicaux n'aient pu être récupérés, les hypothèses diagnostiques initiales retenues ont pu être retrouvées. Devant le tableau de méningite lymphocytaire, différentes hypothèses diagnostiques ont été évoquées à savoir la tuberculose, la toxoplasmose, la méningite au VIH, le CMV et l'EBV.

2.3.2.2. Résultats biologiques

- Biologie standard

L'ensemble des résultats biologiques disponibles est résumé dans le tableau ci-dessous :

Patient	LDH	plaquettes	CRP	PNN	hémoglobine g/l
cas n°1	5280	24 000	*	*	*
cas n°2	320	308 000	24	1932	8,9
cas n°3	209	217 000	37	1293	11,5
cas n°4	334	157 000	11	1749	8,6
cas n°5	225	371 000	125	3728	10,4
cas n°6	225	482 000	19,2	1580	8,5
Médiane	273	262 500	24	1749	8,9
Moyenne	1099	260 000	43	2056	9,6
Ecart type	2049	162519	47	964	1,3

Tableau n°5 : Résultats biologique par patient (=inconnu).*

- Bactériologie

Tous les patients avaient un LCR positif (critère d'inclusion). Pour 5 d'entre eux, c'est la culture qui est revenue positive et pour un seul (cas n°3), c'est la PCR qui a été positive.

Il s'écoule en moyenne 32,2 jours pour obtenir une culture positive et 1 jour pour avoir une PCR positive. Si on considère la moyenne des six cas, sans faire de distinction avec la PCR, on obtient une moyenne de 27 jours (écart type de 25 jours) de délais pour un résultat positif dans le LCR et une médiane de 23 jours.

Tous présentaient une infection à *Histoplasma capsulatum* disséminée. Les cas 1, 2, 3, 4 et 5 ont un myélogramme positif en culture. Le cas n°1 et 6 ont en plus des hémocultures positives. Le cas n°5 a uniquement des hémocultures positives en PCR.

2.3.2.3. Imagerie

Le cas n°1 n'a pas eu d'imagerie cérébrale. Les cas n°4 et 5 ont un scanner normal. Les trois autres patients ont eu des scanners qui montrent :

- cas n°2 : une hydrocéphalie avec dilatation des quatre ventricules,
- cas n°3 : des anomalies parenchymateuses avec prise de contraste en cocarde centrée sur le pallidum du côté gauche avec effet de masse et très peu d'œdème évocateur de toxoplasmose
- cas n°6 : des lacunes hypodenses de la capsule interne gauche.

Seul le patient n°6 a bénéficié d'IRM, deux précisément. La première montrant une prise de contraste des espaces leptoméningés et une dilatation des ventricules ; la deuxième montrant des hypersignaux de la région des noyaux gris centraux en T1 injecté et FLAIR.

Ci-dessous, quelques images IRM de la patiente.

Figure 7 : IRM cérébrale en séquence FLAIR (Fluid Attenuated Inversion-Recovery) : Hypersignal feutrant le mésencéphale, témoignant d'une méningite (flèches). Noter également la dilatation des cornes temporales dans le cadre de l'hydrocéphalie.

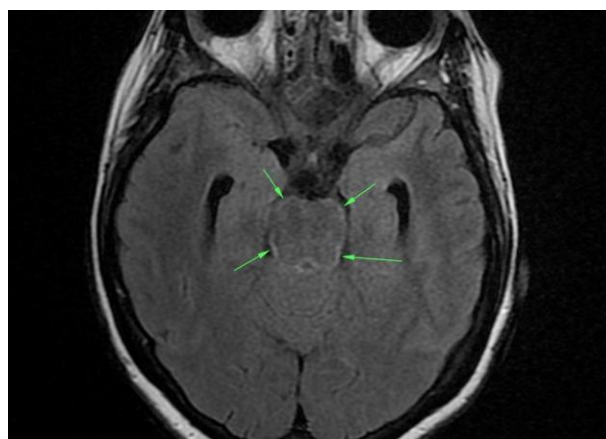


Figure 8A et 8B : 3D T1 injecté reconstruit dans le plan axial (A) et coronal (B) : Prises de contrastes leptoméningées (flèches) intéressant notamment la région périmésencéphalique, les deux vallées sylviennes, certains sillons basi-frontaux et les conduits auditifs internes

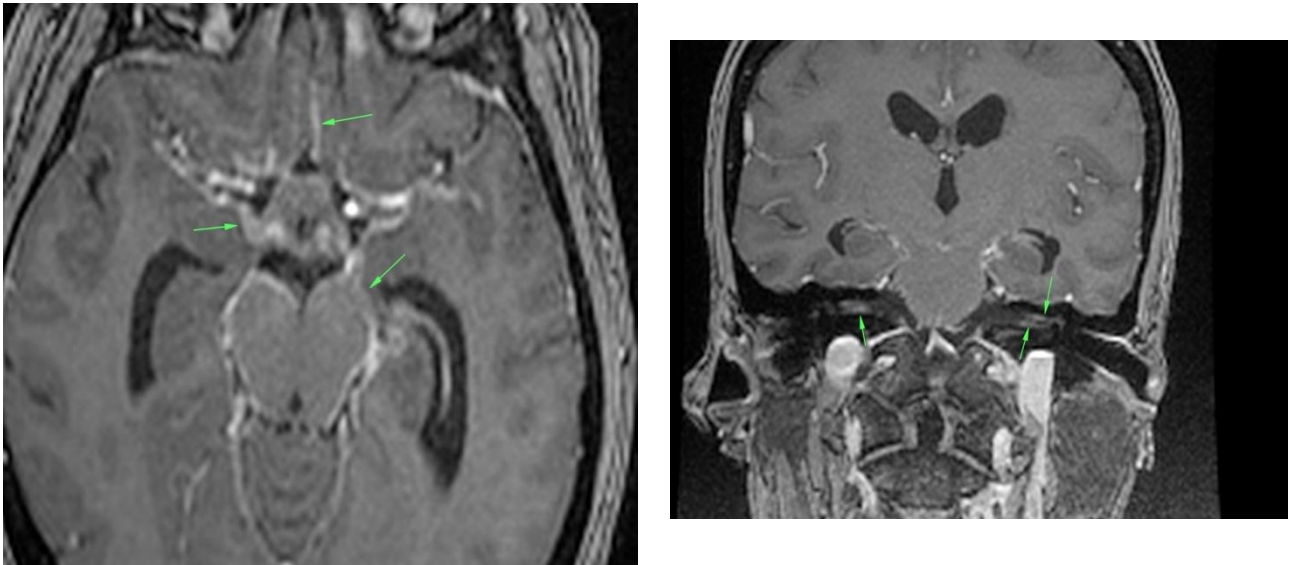
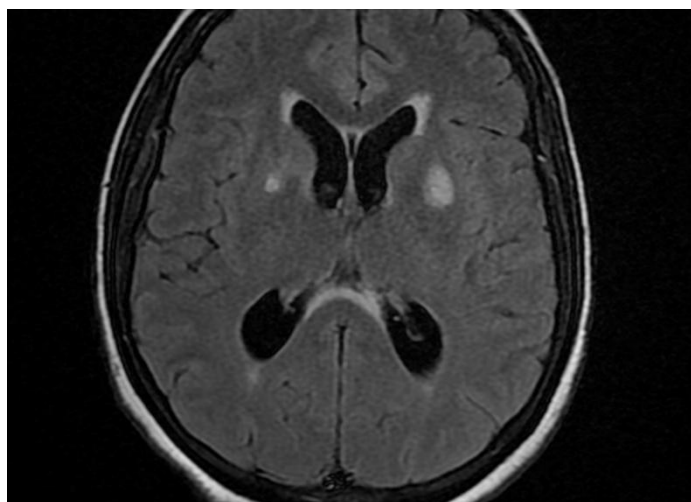


Figure 9 : Séquence FLAIR mettant en évidence des hypersignaux bilatéraux des noyaux lenticulaires à prédominance gauche et une hydrocéphalie



2.3.2.4. Traitement

- ARV.

Les cas n° 1, 2 et 3 n'avaient pas de traitement ARV avant l'épisode.

Les cas n°4 et 5 étaient en rupture de traitement :

- le cas n°4 recevait du ritonavir (NORVIR®), fosamprénavir (TELZIR®) et abacavir + lamivudine (KIVEXA®) avant l'épisode et de même après l'épisode.
- Le cas n°5 recevait du lamivudine + zidovudine (COMBIVIR®) et lopinavir + ritonavir (KALETRA®) avant l'épisode et didanosine (VIDEX®), zidovudine (RETROVIR®) et lopinavir + ritonavir (KALETRA®) pendant.

Seul le cas n°6 prenait un traitement par ténofovir, lamivudine et éfavirenz depuis 6 mois. Ce dernier a été changé pour de éfavirenz+emtricitabine+ténofovir+disoproxil (ATRIPLA®) après l'épisode.

- Histoplasmosse :

Les patients ont reçu initialement de l'amphotéricine B liposomal pour deux d'entre eux (cas n°3 et 5), de l'itraconazole pour les cas n°2 et 4 et de l'amphotéricine B pour le cas n°1 et 6.

Pour les cas n°6 et 3, rapidement après l'initiation (1 jours pour le cas n°6 et 1 semaine pour le cas n°3), le traitement est changé par de l'itraconazole.

Au final, à une semaine du début des différents épisodes, 4 patients sont sous itraconazole, un sous amphotéricine B liposomal et un sous amphotéricine B.

La durée des traitements reçus n'a pas été abordée car elle n'est pas connue pour la majorité des patients.

2.3.3. Evolution

Les cas 1 et 5 sont décédés dans les 28 jours suivant l'apparition des symptômes.

Les cas 2 et 4 sont décédés d'infection bactérienne respectivement à 7 et 4 ans de l'épisode.

Les cas 3 et 6 sont encore en vie.

La mortalité à M1, M6 et M12 est de 1 patient pour 3.

3. Discussion

L'objectif principal de notre étude était de décrire les cas d'histoplasmosse cérébrale survenu sur les 24 dernières années en Guyane. Cet objectif est atteint. Cependant notre étude présente des biais et nous allons en faire la critique.

3.1. Les Limites de l'étude

3.1.1. Type d'étude

Ce type d'étude était adapté car nous souhaitions uniquement décrire des variables individuelles sur une série de patients. L'étude observationnelle nous permet, d'identifier les facteurs associés à des événements de santé et ne reposant pas sur une démarche expérimentale (32).

L'histoplasmosse cérébrale est une pathologie rare, le choix de réaliser du rétrospectif était le plus approprié afin d'avoir le maximum de cas possible. Cependant, malgré l'exhaustivité de nos bases de données et des investigations menées, de nombreuses informations sont manquantes et certaines attitudes cliniques employées ne sont plus valides aujourd'hui.

3.1.2. Le critère d'inclusion

Nous avons fait le choix d'avoir un seul critère d'inclusion car il assure à lui seul toutes les caractéristiques recherchées à savoir, acceptable, clairement défini et cliniquement significatif.

De plus cette décision a permis d'inclure un plus grand nombre de patients. Initialement nous avons envisagé de prendre en compte d'autres critères d'inclusions comme :

- la présence ou non de signes (symptômes ou syndromes) neurologiques,
- la présence d'anomalies radiologiques,
- la composition du LCR.

Cependant nos sujets d'étude étaient très immunodéprimés, ils n'avaient pas obligatoirement les présentations cliniques attendues. D'autre part l'infection à *Histoplasma capsulatum* évolue très lentement et le fait que certains éléments ne soit pas présents au moment de l'examen, ne signifie pas qu'ils ne seront pas présents par la suite, mais ça reste une supposition. Ainsi nous avons pris le parti de ne retenir qu'un seul critère.

3.1.3. Le recueil d'informations

Le fait de croiser les sources était important et nous a permis de compléter et parfois corriger les informations que nous avons. On a ainsi diminué les erreurs liées au facteur humain. En effet nous avons pu exclure de l'étude un patient qui suite à une faute de recopiage avait été enregistré comme ayant un LCR positif.

Bien que la récupération des dossiers médicaux n'ai été possible pour tous les patients, cela ne semble pas avoir eu d'impact majeur sur les résultats. L'essentiel des informations a été retracé. Seul le cas n°4 pose problème, mais nous y reviendrons plus bas, dans l'analyse des résultats.

3.2. Résultats

Nous allons maintenant comparer les résultats de nos patients avec les données de la littérature. C'est une série de six cas inclus en 25 ans, ce qui représente environ 1 cas tous les 4 ans. Compte tenu de la rareté de cette pathologie elle constitue une grande série, bien que le nombre de cas soit faible. On ne peut pas malgré cela généraliser les résultats obtenus ici.

3.2.1. La population

Nous avons sur 6 patients, 4 femmes et 2 hommes qui ont tous été contaminé de manière hétérosexuelle. En Guyane, la transmission de l'infection a lieu principalement lors de relations hétérosexuelles et les femmes représentent la majorité des personnes prises en charge (33).

Les différentes origines géographiques de notre échantillon correspondent à la diversité culturelle rencontrée en Guyane. Sur le recensement de 2007, les 3/4 des migrants sont originaire du Surinam, Haïti et du Brésil (34). En 2005, les immigrants représenteraient 29% de la population contre 27% en 1999 (35).

Enfin nous ne pouvons pas conclure sur l'impact du mode de vie et l'évolution de la maladie car il est manquant ou incomplet pour deux tiers des patients.

3.2.2. Infection à *Histoplasma capsulatum*

3.2.2.1. Clinique et paraclinique

- Clinique

Les manifestations cliniques de nos cas sont polymorphes, mais correspondent à celles retrouvées dans la littérature (11,26,28). Ainsi on a plus de 80% des patients avec une méningite chronique ou Aigue, 50% avec des céphalées, et 30% avec un déficit focal et/ou un syndrome méningée. Le ralentissement idéo moteur, la désorientation et l'ataxie représente un peu moins de 20% des symptômes.

Seul moins de 20% des cas n'avaient de signes neurologiques. C'est l'inverse de ceux retrouvé dans l'étude de Wheat et al.(29) qui décrit 10 à 20% des patients avec un tableau neurologique évident. Cette différence vient du mode de recrutement de nos patients.

- VIH

Lors de l'épisode, tous les patients avaient un taux de CD4 <150/mm³ (en moyenne 41,3/mm³). Leur degré d'immunosuppression était donc important, rendant possible l'histoplasmose disséminée.

- Biologie standard

Les perturbations biologiques attendues tels que la pancytopenie, les LDH et la CRP augmentés semblent retrouvées (tableau n°5). Si l'on regarde uniquement les moyennes des résultats obtenus cela correspond. Cependant on peut faire quelques remarques :

- La moyenne de la CRP est de 43,1mg/l. Si on exclut la valeur du cas n°5, elle serait de 23. Ce qui reste une faible augmentation.
- De même les LDH varient de 209 à 5280 UI/l ce qui donne une moyenne à 1099 mais si l'on exclut le patient n°1, celle-ci serait de 263, ce qui traduit une aggravation modérée de l'état de santé des patients.
- Enfin pour les plaquettes, si on exclut le patient n°1 on obtient une moyenne à 307 000 mm³.

Il semble plus logique de considérer la valeur médiane de ces résultats. Ainsi on constate qu'à part l'anémie et la neutropénie, les autres anomalies ne sont pas retrouvées. Ce qui confirme l'idée qu'il n'y a pas d'anomalies biologiques caractéristiques (11,36) .

Par ailleurs, on remarque que ce sont les résultats des patients 1 et 5 qui « faussent » nos moyennes. Ces deux patients présentaient des formes sévères et sont décédés dans les 28 jours. Selon l'étude de 2004 du Pr Coupie et al. (37) la sévérité des résultats biologiques étaient prédictifs d'un décès dans les 30 jours. Ceci en est une confirmation.

- Imagerie

Concernant l'imagerie. Tous les patients, excepté le cas n°1, ont bénéficié d'un scanner cérébral. Ceux des patients 4 et 5 étaient normaux. Ceux des cas n°2, 3 et 6, sont pathologiques et présentent des anomalies différentes. Mais qui là encore, traduisent la variabilité des lésions décrites dans la littérature (30,31,38).

Il reste à noter que seul le patient n°6 a bénéficié d'une IRM cérébrale. En effet l'IRM n'a été disponible en Guyane qu'à partir de 2010. Avant, il fallait adresser les patients en Martinique pour la réalisation de cet examen. C'est normal qu'il soit le seul à en avoir bénéficié.

3.2.2.2. Traitement

- ARV

L'attitude quand à l'introduction des ARV a changé en 2013 avec le rapport Morlat (39). Avant on ne débutait un traitement que lorsque les CD4 étaient inférieurs à 500 ou bien si le patient avait présenté une infection classant au stade SIDA. Il est donc difficile de juger des décisions thérapeutiques prises à cette époque.

Il est sûr que les taux de CD4 retrouvés lors de l'épisode d'histoplasmosse font penser qu'il aurait fallu introduire un traitement ARV plus tôt, ainsi qu'une prophylaxie pour les infections opportunistes. Mais c'est sans tenir compte du profil des patients et de leur accessibilité au système de soin.

Pour mémoire l'histoplasmosse disséminé est l'évènement classant SIDA pour les cas n°1, 3, 4 et 5. Pour les cas n°2 et 6 c'est la tuberculose qui est l'épisode classant SIDA.

- Antifongique (26)

Les patients ont reçu un des traitements de référence. Au final, quatre patients ont reçu de l'itraconazole (SPORANOX®), un de l'amphotéricine B (FUNGIZONE®) et un de l'amphotéricine B liposomal (AMBISOME®). Pour deux patients nous avons dû réaliser un changement de traitement pour mauvaise tolérance au profit de l'itraconazole (SPORANOX®).

On peut se demander pourquoi on ne propose pas l'itraconazole (SPORANOX®) en première intention car il semble mieux toléré et le coût du traitement journalier serait plutôt en sa faveur :

- SPORANOX® 30 gel de 100mg = 35,38€ soit moins de 5€ les 400mg,
- AMBISOME® poudre 50mg en IV= 152,00€,
- FUNGIZONE® poudre 50mg en IV= 7 €.

Il est difficile d'établir de nouvelles recommandations pour changer le traitement en première intention car ça reste une pathologie exceptionnelle et le nombre de patient infecté est trop faible pour réaliser une étude de grande ampleur. De plus l'amphotéricine B liposomale est décrit comme pénétrant mieux les méninges.

Notre étude est de faible puissance, donc on peut juste dire que l'itraconazole (SPORANOX®) est une alternative intéressante en cas de mauvaise tolérance à l'amphotéricine B et de l'amphotéricine B liposomal.

3.2.2.3. Evolution

Dans l'histoplasmosse disséminée, on observe une mortalité à 30.7% à 6 mois et 17,5% à 1 mois (40). L'histoplasmosse cérébrale a une mortalité encore plus élevée, évaluée à 40% (40,41). Le taux de réponse aux traitements anti fongique est inférieur à celui observé dans les autres localisations, avec 20 à 40 % de décès dans les méningites sous amphotéricine B et environ 50 % de rechutes après l'arrêt des antifongiques (18,42).

Dans notre étude, à moins de 28 jours du diagnostic d'histoplasmosse disséminée, deux patients sont décédés. Ainsi notre taux de mortalité à 1 mois est d'environ 33%, ce qui correspond à la littérature. A 6 et 24 mois on ne déplore pas de décès.

Le premier mois après l'initiation du traitement semble être la période décisive pour la survie du patient. Mais encore une fois la série étant petite, il ne s'agit là que d'une impression.

3.2.3. Cas n°4 et cas n°6

- Cas n°4

Il faut considérer le cas n°4 à part. La présentation clinique correspond à une pancréatite chez un immunodéprimé. Il n'a pas cliniquement d'atteintes neurologiques, il n'y a pas de méningite à la Ponction Lombar (PL) et le scanner cérébral est normal.

Deux questions se posent :

- Premièrement pourquoi avoir réalisé une PL s'il n'y avait pas de signes neurologiques à l'admission ? Le fait de n'avoir que le CRH est une limite. En effet le CRH ne rend pas compte de tous les événements survenus durant l'hospitalisation. Avec le dossier médical, on aurait pu révéifier les résultats biologiques et via l'observation quotidienne vérifier si des symptômes neurologiques ne sont pas apparus, justifiant la réalisation d'une PL.
- Deuxièmement, le LCR est positif à *Histoplasma capsulatum*, bien qu'il n'y ait pas de méningite.

Est-ce dû au fait d'avoir une infection disséminée ? On peut légitimement penser que non car lors de la sélection initiale des patients, de nombreux autres avaient une infection disséminée, sans avoir de LCR positif pour autant. De plus ce patient avait peu de CD4 (7/mm³), il pouvait donc être peu symptomatique.

Le cas n°4 est surprenant, mais le LCR est positif, donc nous l'avons gardé dans notre étude. C'est peut être une erreur, mais nous avons fait le choix de nous fier aux résultats mycologiques...

- Cas n°6

Le cas n°6, qui est le seul à prendre un traitement ARV assidument depuis six mois, suite à la découverte de son VIH. Cependant au bout de six mois de traitement, il avait une CV à 147 615 copies et des CD4 à 56/mm³.

Sans même avoir les résultats précédents, si l'on se réfère à l'étude de Nacher et Al. en 2006 (1), les patients recevant un traitement ARV depuis six mois ont moins de chance de développer une histoplasmose disséminée que ceux non traités. Par contre dans les deux premiers mois d'initiation du traitement ARV le risque est plus grand que sans traitement. C'est donc étonnant, mais pas impossible, que ce patient qui en théorie prenait assidument son traitement ait pu développer une histoplasmose disséminée.

Fort de ces deux éléments on peut donc supposer que, soit il ne prenait pas son traitement correctement, soit il était résistant aux molécules administrées. C'est la deuxième hypothèse qui a été retenue et le traitement a été changé pour de l'ATRIPLA®. Depuis le patient a une CV indétectable.

3.3. Littérature

L'histoplasmosse cérébrale est une pathologie rare comme nous l'avons déjà abordé dans la première partie. Elle ne touche que 5 à 10% des patients ayant une histoplasmosse disséminée (28,29). Elle se présente comme une méningite chronique avec des signes neurologiques divers (déficits focaux, des céphalées chroniques, des troubles du comportement, une anomalie des paires crâniennes, des troubles de la marche...), mais elle peut être aussi complètement asymptomatique. De même aucun signe radiologique n'est caractéristique.

Le diagnostic est difficile que ce soit chez l'immunocompétent ou l'immunodéprimé. Elle est aisément confondue avec d'autres maladies (cancer, AVC, infections opportunistes...), conduisant à un retard dans la prise en charge.

Nous avons organisé la revue de la littérature selon quatre axes. Premièrement les cas d'histoplasmosse cérébrale de l'immunodéprimé et de l'immunocompétent, deuxièmement la confusion fréquente avec la tuberculose et enfin les méthodes diagnostiques afin de réduire les délais de prise en charge.

3.3.1. Immunodéprimé

La confusion avec d'autres pathologies est d'autant plus fréquente chez eux, qu'il s'agit de patients fragiles, susceptibles de contracter de nombreuses autres maladies opportunistes.

Dans la littérature, il existe peu de série sur l'histoplasmosse disséminée chez les patient VIH (43–46), et encore moins sur l'histoplasmosse cérébrale chez les patients VIH.

On retrouve essentiellement des « case report » de un à deux cas (29,30,47,48). Dans l'étude de Hariri et al.(48) en 2015 en Californie, un cas isolé est décrit. C'est un homme de 32 ans d'origine hispanique, séropositif pour le VIH (CD4 31/mm³), toxicomane et en rupture de traitement depuis 1 an. Il présente depuis 3 mois une altération de l'état générale avec une perte de 15 kg, un syndrome fébrile, une toux et des troubles neurologique (somnolent et léthargique). La PL met en évidence une méningite lymphocytaire. L'IRM est pathologique avec la présence de lésions circulaires et de nodules ainsi qu'un œdème cérébrale. Devant l'absence d'amélioration il est décidé de biopsier un nodule cérébral. Ce dernier reviendra positif à *Histoplasma capsulatum*. L'évolution ensuite est favorable.

Un autre exemple est l'étude d'Azizirad et al.(30) en 2007 à Washington qui décrit l'errance diagnostique conduisant au décès du patient. Ce patient VIH présentait une lésion cérébrale unique et un déficit focal. Les différents examens bactériologiques sont revenus négatifs. La biopsie cérébrale n'a pas été réalisée car trop risqué. Le patient s'est dégradé, de ce fait une radiothérapie a été proposée, mais il a développé une hydrocéphalie. Il est décédé rapidement ensuite. C'est l'autopsie qui a permis de mettre en évidence *H. capsulatum*.

La plus grande série retrouvée est réalisé en 2006 par Antinori et al.(49) en Italie. Il a décrit sur 20 ans (1984-2004) en Europe, une série de 72 patients ayant le VIH et une histoplasmosse. Quatre patients avaient une atteinte cérébrale. C'est l'étude qui se rapproche le plus de la notre dans la démarche diagnostique.

Notre étude est innovante et se distingue des autres par le nombre important de cas décrit avec des diagnostics mycologiques confirmés. Elle confirme la diversité des signes cliniques et paracliniques observés dans cette pathologie rare, ainsi que la difficulté diagnostic qu'elle représente.

3.3.2. Histoplasmosse cérébrale de l'immunocompétent

Jusqu'à présent l'HD a été évoquée chez le patient immunodéprimé. Mais on retrouve dans la littérature quelques cas d' HD chez des sujets immunocompétents. Elle survient souvent des années après que les sujets aient été en contact avec *l'H.capsulatum*.

Il faut distinguer les cas survenant en zone d'endémie de ceux qui ne le sont pas et pour lesquels le diagnostic est d'autant plus difficile à évoquer et à réaliser.

- Zone d'endémie

En 1999, Klein et al. (41) décrit aux Etats-Unis le cas d'une patiente de 20 ans qui présentait des troubles neurologiques (céphalées et diplopie) pour lesquels une IRM est réalisée et met en évidence une lésion thalamique avec compression ventriculaire. Le diagnostic de glioblastome est évoqué et la lésion réséquée. En post opératoire son état ne s'améliore pas et elle devient fébrile. Une PL montre une méningite à liquide panachée pour laquelle un traitement empirique antibactérien est débuté. Les prélèvements bactériens et fongiques reviennent négatifs à 25 jours. Un mois après, son état continue de s'aggraver et une nouvelle IRM le confirme. Un nouveau geste chirurgical est réalisé. Lors du geste ils retrouvent de

nombreux nodules qu'ils biopsient. Les anticorps anti-*Histoplasma* reviennent positifs. Elle est traitée et évolue favorablement.

La contamination serait due à la concentration importante d'*Histoplasma capsulatum* dans les sols autour de son domicile.

Plus récemment en 2014 (38) Andrade et al., retrace l'histoire d'un Argentin de 62 ans immunocompétent qui a présenté des signes focaux sans autres anomalies biologiques ou cliniques. L'IRM retrouvait de nombreuses lésions cérébrales qui ont été biopsiées et sont revenues positive à *H.capsulatum*. Il s'améliore sous traitement.

A part le contexte d'endémie régionale, il n'y a pas de causes retrouvées au mode de contamination.

Et enfin en 2015, Eid et al.(50) décrit le cas d'une femme de 53 ans au Kansas, immunocompétente qui a développé un syndrome de la queue de cheval évoluant sur un an avec des épisodes d'AIT, une altération de l'état général et une perte de poids. Elle n'a jamais été fébrile. L'IRM réalisé montre des anomalies méningées, du tronc cérébral et de la moelle épinière. La PL retrouve une méningite lymphocytaire. C'est la sérologie réalisée qui revient positive à *Histoplasma capsulatum*. Elle évolue favorablement après traitement.

La contamination a pu avoir lieu dans l'enfance car elle a grandi dans une ferme ou plus récemment car elle travaille toujours dans une ferme.

Le diagnostic dans ces trois cas est plus difficile à évoquer car le patient ne présente pas de syndrome infectieux initial qui pourrait orienter. De plus les symptômes neurologiques et radiologiques sont polymorphes. La sérologie a été d'un grand secours dans la pose du diagnostic.

- D'importation

Il a été décrit quelques cas d'importations notamment chez des personnes âgées considérées comme immunocompétentes. Or on sait que le grand âge s'accompagne d'un vieillissement du système immunitaire (immunosenescence) qui peut être source de réactivation d'infections latentes chez le sujet âgé.

Cela a été notamment décrit dans le mémoire du Dr Ibara (51), où un homme de 80 ans décède d'une HD découverte posthume. Il y rapporte aussi l'observation d'un homme qui développe une histoplasiose du plancher buccal 34 ans après un retour d'Afrique (52).

Faire le diagnostic est d'autant plus difficile que ces pathologies sont sorties de leur contexte endémique. Mais nous vivons dans une société où les individus voyagent de plus en plus, ce qui complexifiera les prises en charge futures.

3.3.3. Tuberculose

L'histoplasmosse est l'une des principales infections opportunistes retrouvées en Guyane (36). Dans sa forme disséminée, elle peut évoquer cliniquement une tuberculose. De ce fait elle est peu évoquée et tardivement prise en charge en Amérique Latine(36,53).

Dans les deux pathologies, le diagnostic est lent du fait des cultures des pathogènes. Ainsi faute de diagnostic mycologique fiable et rapide, elle est probablement confondue avec la tuberculose dans les pays environnants.

Le cas n°6 en est l'exemple. La tuberculose pulmonaire non étiquetée diagnostiquée au Brésil dont les images persistent après 6 mois de traitement antituberculeux bien conduit, était probablement une histoplasmosse méconnue. Ainsi on peut se demander si la majorité des tuberculoses « résistantes » à la quadrithérapie rencontrées en Amérique Latine ne seraient pas des histoplasmoses méconnues (54).

Ce cas montre la difficulté diagnostique de l'histoplasmosse et le risque de confusion avec la tuberculose et donne également une explication possible à la différence de mortalité des patients infectés par le VIH en Amérique Latine avec diagnostic de tuberculose selon que l'examen direct est négatif ou pas (55).

Bien que les formes cérébrales soient rarissimes, cette hypothèse devrait être systématiquement et rapidement évoquée devant tout tableau fébrile chez un patient porteur du VIH vivant ou au retour d'Amérique Latine. De même en est-il pour un tableau de méningo-encéphalite aiguë ou chronique, après avoir éliminé les causes habituelles. (29,40,56,57).

3.3.4. Test diagnostique

Dans notre étude, on constate que le délai moyen avant que la culture ne revienne positive était de 28jours. Il varie entre 1 et 69 jours en fonction de l'examen réalisé : culture ou PCR. On sait que plus le diagnostic est posé précocement, mieux le patient est pris en charge. C'est

un enjeu important considérant la fréquence et la sévérité de la pathologie. Des patients décèdent d'une maladie traitable car les tests diagnostics disponibles sont peu performants (36). Les techniques sérologiques efficaces pour les patients infectés par le VIH, que je vais aborder ci-dessous ne sont pas disponibles en Europe (1).

- Antigène *Histoplasma*

La recherche d'antigène est surtout utile en cas d'histoplasmose disséminée chez les sujets immunodéprimés. Elle permet un diagnostic précoce, la détection d'antigènes se produisant avant celle des anticorps, car la présence d'antigène est inversement corrélée avec celle des anticorps correspondants (58,59). Elle peut être employée pour la surveillance du traitement et prévenir les rechutes (60,61).

La sensibilité est plus élevée dans l'urine (92%) que dans le sérum (88,5%) (26). Cela semble plus marqué dans l'histoplasmose disséminée et plus élevée chez le sujet HIV (58,62). La recherche de l'antigène dans le LCR a une sensibilité allant de 40 à 66% (26).

Ce test n'a jamais été utilisé en routine en Guyane.

- Perspectives

- L'antigène d'*H.Capsulatum* est responsable d'une réaction croisée avec le test d'antigène GalactoMannane (GM) de l'*Aspergillus*. De ce fait il y a de multiples études qui proposent d'utiliser ce test pour le diagnostic de l'histoplasmose dans les pays ne possédant pas le test antigénique d'*H.capsulatum*. Elles confirment que la détection GM peut être très utile pour le diagnostic d'histoplasmose Disséminée chez les patients au stade SIDA, en particulier dans les zones endémiques (23,63).

Il existe une étude qui vise à utiliser cette méthode sur le sang et les urines en Guyane et au Suriname, en double insu (du médecin et du patient). Les résultats seront publiés l'an prochain (Iriart, X., et al, *A complementary tool for management of disseminated Histoplasma capsulatum var. capsulatum infections in AIDS patients. Int. J. Med. Microbiol 2014. In press*).

- Le beta-D-Glucane, composant de la paroi de la plupart des agents fongiques à l'exception de cryptococcus et des mucormycoses, pourrait être un outil d'orientation diagnostique supplémentaire intéressant.

CONCLUSION

Avec cette étude, nous avons réussi à décrire 6 cas d'histoplasmoses cérébrales, ce qui à notre connaissance, est la plus grande série jamais réalisée. Elle rend compte de la diversité des signes cliniques, biologiques et radiologiques que revêt cette pathologie rare, ainsi que la difficulté pour poser le diagnostic. En effet les signes cliniques sont peu spécifiques rendant facile la confusion avec d'autres pathologies ; aucun de nos patients n'a eu la même présentation clinique et paraclinique de la même maladie.

Il s'ajoute à cela, le manque de tests diagnostics rapides, performants et peu coûteux, qui contribue à retarder le délai dans la prise en charge du patient.

Il est donc nécessaire d'évoquer ce diagnostic devant toute atteinte neurologique chez un patient de retour de zone d'endémie après un premier bilan étiologique négatif (tuberculose, méningoencéphalite à VIH, cryptococcose, toxoplasmose...) à fortiori chez un patient immunodéprimé.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Nacher M, Aznar C, Blanchet D, Demar M, El Guedj M, Vaz T, et al. AIDS-related disseminated histoplasmosis in the greater Caribbean: how frequent is it?: AIDS. avr 2006;20(6):951-2.
2. Lewden C, Sobesky M, Cabié A, Couppié P, Boulard F, Bissuel F, et al. [Causes of death among HIV infected adults in French Guyana and the French West Indies in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART)]. Médecine Mal Infect. juill 2004;34(7):286-92.
3. Prévalence du VIH, total (% de la population âgée de 15 à 49 ans) | Données | Tableau [Internet]. [cité 10 nov 2015]. Disponible sur: <http://donnees.banquemondiale.org/indicateur/SH.DYN.AIDS.ZS>
4. InVS / Accueil [Internet]. [cité 8 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/>
5. Hanf M. Disseminated Histoplasmosis Seasonal Incidence Variations: A Supplementary Argument for Recent Infection? J AIDS Clin Res [Internet]. 2012 [cité 6 nov 2015];03(08).
6. Darling ST. A protozoon general infection producing pseudotubercles in the lungs and focal necroses in the liver spleen and lymphnodes. JAMA J Am Med Assoc. 28 avr 1906;XLVI(17):1283.
7. DeMonbreun WA. The Cultivation and Cultural Characteristics of Darling's Histoplasma Capsulatum. Am J Trop Med Hyg. mars 1934;s1-14(2):93-125.
8. Retallack DM, Woods JP. Molecular epidemiology, pathogenesis, and genetics of the dimorphic fungus Histoplasma capsulatum. Microbes Infect. août 1999;1(10):817-25.
9. ANOFEL. campus de parasitologie-mycologie Association Francaise des Enseignants de Parasitologie et Mycologie [Internet]. [cité 8 nov 2015]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/histoplasnose/site/html/iconographie2.html>
10. Histoplasnose - cours.pdf [Internet]. [cité 5 nov 2015]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/histoplasnose/site/html/cours.pdf>
11. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. [cité 8 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.cdc.gov/>
12. B. Dupont. Histoplasmoses. EMC - Maladies infectieuses 2014;11(2):1-10 [Article 8-607-A-10]
13. B. Dupont. Histoplasmoses. EMC - Maladies infectieuses 2014;11(2):1-10 [Article 8-607-A-10].
14. Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. Infect Dis Clin North Am. mars 2003;17(1):1-19, vii.
15. el Guedj M, Couppié P, Pradinaud R, Aznar C, Carme B, Clity E, et al. [Histoplasnose due à *Histoplasma capsulatum capsulatum* et infection par le VIH]. Rev Médecine Interne. mai 2000;21(5):408-15.
16. Chabasse D, Therizol-Ferly M. Les mycoses d'importation. Rev Fr Lab. mars 2000;2000(321):51-65.

17. Eissenberg LG, Goldman WE. Histoplasma variation and adaptive strategies for parasitism: new perspectives on histoplasmosis. Clin Microbiol Rev. oct 1991;4(4):411-21.
18. Therby A, Lefort A, Dupont B, Lortholary O. Actualités sur l'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* variété *capsulatum*. Lett Infect. mars-avril2004;XIX(2):53-60.
19. Goodwin RA, Loyd JE, Des Prez RM. Histoplasmosis in normal hosts. Medicine (Baltimore). juill 1981;60(4):231-66.
20. Kauffman CA. Histoplasmosis: a Clinical and Laboratory Update. Clin Microbiol Rev. 1 janv 2007;20(1):115-32.
21. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis. 15 juin 2008;46(12):1813-21.
22. Demar-Pierre M, Epelboin L, Chesnais C, Blanchet D, Hamiche K, Aznar C, et al. Premier cas humain de leishmaniose viscérale à *L. infantum* diagnostiqué en Guyane. Société Pathol Exot. 2008;
23. Kauffman CA. Diagnosis of histoplasmosis in immunosuppressed patients. Curr Opin Infect Dis. août 2008;21(4):421-5.
24. Maubon D, Simon S, Aznar C. Histoplasmosis diagnosis using a polymerase chain reaction method. Application on human samples in French Guiana, South America. Diagn Microbiol Infect Dis. août 2007;58(4):441-4.
25. D Chabasse, Guiguen C, Contet-Audonneau N. Histoplasmose à petites formes ou maladie de Darling. In. In Masson 1999;
26. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 1 oct 2007;45(7):807-25.
27. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, Pierce M, Black JR, Bamberger DM, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. mai 1999;28(5):1049-56.
28. Trofa D, Nosanchuk JD. Histoplasmosis of the Central Nervous System. J Neuroparasitology. 2012;3:1-7.
29. Wheat LJ, Musial CE, Jenny-Avital E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 mars 2005;40(6):844-52.
30. Azizirad O, Clifford DB, Groger RK, Prelutsky D, Schmidt RE. Histoplasma: isolated central nervous system infection with *Histoplasma capsulatum* in a patient with AIDS. Case report and brief review of the literature. Clin Neurol Neurosurg. févr 2007;109(2):176-81.

31. Saccente M, McDonnell RW, Baddour LM, Mathis MJ, Bradsher RW. Cerebral histoplasmosis in the azole era: report of four cases and review. *South Med J.* avr 2003;96(4):410-6.
32. Rappel études épidémiologiques.pdf [Internet]. [cité 21 juill 2013]. Disponible sur: http://tutoriel.fr.cochrane.org/sites/tutoriel.fr.cochrane.org/files/uploads/Rappel_études_épidémiologiques.pdf
33. L'épidémie d'infection à VIH en Guyane: un problème politique, rapport de la commission départements français d'Amérique. CNS (Conseil National du SIDA) [Internet]. [cité 10 nov 2015]. Disponible sur: http://www.cns.sante.fr/IMG/pdf/2008-02-21_rap_fr_politique_publique.pdf
34. Projet Régional de Santé Guyane 2011-2015 ARS [Internet]. [cité 10 nov 2015]. Disponible sur: http://www.fehap.fr/upload/docs/application/pdf/2012-12/dir1/3_10_2011_13_47_36_psr_guyane_20110711.pdf
35. Atlas des populations immigrées en Guyane - atlas_immigres_gy.pdf. INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques) [Internet]. [cité 10 nov 2015]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/insee_regions/guyane/themes/etudes_detaillees/atlas_immig/atlas_immigres_gy.pdf
36. Nacher M, Adenis A, Mc Donald S, Do Socorro Mendonca Gomes M, Singh S, Lopes Lima I, et al. Disseminated Histoplasmosis in HIV-Infected Patients in South America: A Neglected Killer Continues on Its Rampage. *PLoS Negl Trop Dis.* 21 nov 2013;7(11):e2319.
37. Couppe P, Sobesky M, Aznar C, Bichat S, Clyti E, Bissuel F, et al. Histoplasmosis and Acquired Immunodeficiency Syndrome: A Study of Prognostic Factors. *Clin Infect Dis.* janv 2004;38(1):134-8.
38. Andrade AI, Donato M, Previgliano C, Hardjasudarma M. Histoplasmosis Brain Abscesses in an Immunocompetent Adult: A Case Report and Literature Review. *Neuroradiol J.* 2014;27:0.
39. Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf [Internet]. [cité 11 nov 2015]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf
40. Adenis A, Nacher M, Hanf M, Basurko C, Dufour J, Huber F, et al. Tuberculosis and histoplasmosis among human immunodeficiency virus-infected patients: a comparative study. *Am J Trop Med Hyg.* févr 2014;90(2):216-23.
41. Klein CJ, Dinapoli RP, Temesgen Z, Meyer FB. Central Nervous System Histoplasmosis Mimicking a Brain Tumor: Difficulties in Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* août 1999;74(8):803-7.
42. Myint T, Anderson AM, Sanchez A, Farabi A, Hage C, Baddley JW, et al. Histoplasmosis in patients with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS): multicenter study of outcomes and factors associated with relapse. *Medicine (Baltimore).* janv 2014;93(1):11-8.
43. McLeod DSA, Mortimer RH, Perry-Keene DA, Allworth A, Woods ML, Perry-Keene J, et al. Histoplasmosis in Australia: report of 16 cases and literature review. *Medicine (Baltimore).* janv 2011;90(1):61-8.

44. Livramento JA, Machado LR, Nóbrega JP, Vianna LS, Spina-França A. [Histoplasmosis of the central nervous system: study of cerebrospinal fluid in 8 patients]. *Arq Neuropsiquiatr.* mars 1993;51(1):80-6.
45. Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, Puga E, Talavera L. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: a review of 104 cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 avr 2005;40(8):1199-202.
46. Tobón AM, Agudelo CA, Rosero DS, Ochoa JE, De Bedout C, Zuluaga A, et al. Disseminated histoplasmosis: a comparative study between patients with acquired immunodeficiency syndrome and non-human immunodeficiency virus-infected individuals. *Am J Trop Med Hyg.* sept 2005;73(3):576-82.
47. Sosa N, Rodríguez G, Caballero E, Pérez R, Bértoli F. [Histoplasmosis of the central nervous system. Report of 2 cases and review of the literature]. *Rev Médica Panamá.* mai 1996;21(1-2):18-29.
48. Hariri OR, Minasian T, Quadri SA, Dyrgerova A, Farr S, Miulli DE, et al. Histoplasmosis with Deep CNS Involvement: Case Presentation with Discussion and Literature Review. *J Neurol Surg Rep.* juill 2015;76(1):e167-72.
49. Antinori S, Magni C, Nebuloni M, Parravicini C, Corbellino M, Sollima S, et al. Histoplasmosis among human immunodeficiency virus-infected people in Europe: report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* janv 2006;85(1):22-36.
50. Eid AJ, Leever JD, Husmann K. Compartmentalized *Histoplasma capsulatum* Infection of the Central Nervous System. *Case Rep Infect Dis.* 2015;2015:581415.
51. Ibara A simplice. Réactivation d'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* : aspect clinique à propos d'un cas chez un sujet âgé et revue de la littérature sur les méthodes de diagnostic biologique. 2009 juin.
52. Chauvet E, Carreiro M, Berry A, Tohfe M, Ollier S, Sailer L, et al. Une histoplasmose du plancher buccal 34 ans après un retour d'Afrique. *Rev Médecine Interne.* mars 2003;24(3):195-7.
53. Nacher M, Adenis A, Aznar C, Blanchet D, Vantilcke V, Demar M, et al. How many have died from undiagnosed human immunodeficiency virus-associated histoplasmosis, a treatable disease? Time to act. *Am J Trop Med Hyg.* févr 2014;90(2):193-4.
54. Sterling timothy, Jenkins C, Jayathilake K, Eduardo Gotuzzo. Culture-Negative TB Is Associated With Increased Mortality in HIV-Infected Persons. *Confernece on retroviruses and opportunistic Infection* 2015; 2015 févr 25; Seattle, Washington.
55. Nacher M, Adenis A, Sambourg E, Huber F, Abboud P, Epelboin L, et al. Histoplasmosis or tuberculosis in HIV-infected patients in the amazon: what should be treated first? *PLoS Negl Trop Dis.* déc 2014;8(12):e3290.
56. Nacher M, Adenis A, Adriouch L, Dufour J, Papot E, Hanf M, et al. What is AIDS in the Amazon and the Guianas? Establishing the burden of disseminated histoplasmosis. *Am J Trop Med Hyg.* févr 2011;84(2):239-40.

57. Cormier H, Perez N, Blanchet D, Couppié P, Carme B, Aznar C. Fatal histoplasmosis in a non-HIV patient in French Guiana. *J Mycol Médicale J Med Mycol.* juin 2012;22(2):189-91.
58. Joseph Wheat L. Current diagnosis of histoplasmosis. *Trends Microbiol.* oct 2003;11(10):488-94.
59. Persat F, Ranque S. Intérêts et limites du sérodiagnostic fongique. *Lett Infect.* 2009;24(1):8-18.
60. Gutierrez ME, Canton A, Connolly P, Zarnowski R, Wheat LJ. Detection of *Histoplasma capsulatum* antigen in Panamanian patients with disseminated histoplasmosis and AIDS. *Clin Vaccine Immunol CVI.* avr 2008;15(4):681-3.
61. Hage CA, Kirsch EJ, Stump TE, Kauffman CA, Goldman M, Connolly P, et al. *Histoplasma* antigen clearance during treatment of histoplasmosis in patients with AIDS determined by a quantitative antigen enzyme immunoassay. *Clin Vaccine Immunol CVI.* avr 2011;18(4):661-6.
62. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev.* janv 2007;20(1):115-32.
63. Iriart X, Blanchet D, Menard S, Lavergne R-A, Chauvin P, Adenis A, et al. A complementary tool for management of disseminated *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* infections in AIDS patients. *Int J Med Microbiol IJMM.* nov 2014;304(8):1062-5.

ANNEXE 1- Traitement de l'histoplasmose.

	Traitement d'attaque	Traitement d'entretien
Assymptomatique Paucisymptomatique <4 semaines	Pas de traitement	Non
Paucisymptomatique >4 semaines	itraconazole 200 à 400mg/j pendant 6 à 12 semaines	Non
Histoplasmose pulmonaire Aigue	itraconazole 200 à 400 mg/j/12 semaines	
Granulome médiastinale	Asymptomatique : Pas de Traitement	Non
	Symptomatique : itraconazole 200 à 400mg/j pendant 6 à 12 semaines	Chirurgie si nécessaire
Médiastinite fibrosante	Pas de traitement sauf si obstruction des vaisseaux : itraconazole 200 à 400mg/j pendant 6 à 12 semaines	
Histoplasmose	Pas de traitement	
Histoplasmose pulmonaire chronique	l'itraconazole (SPORANOX®) 200 à 400 mg pendant 12 à 24 mois	
Histoplasmose disséminée	l'amphotéricine B par voie intraveineuse, 0,7-1mg/kg/j ou l'amphotéricine B liposomale 3-5mg/kg/j pendant 1-2 semaines	l'itraconazole 200 mg x3/jours pendant 3 jours puis 200mg x2/jours pendant 3 mois A maintenir tant que persiste l'immunodépression
Histoplasmose cérébrale	l'amphotéricine B par voie intraveineuse, 0,7-1mg/kg/j ou l'amphotéricine B liposomale 3-5mg/kg par jour pendant 4 à 6 semaines	l'itraconazole 200 mg x 2 ou 3/jours pendant au moins 12 mois A maintenir tant que persiste l'immunodépression

ANNEXE 2- Description détaillée des 6 cas d'histoplasmosse cérébrale.

*i. Cas n°1 :**Informations via NADIS et base de données**Episode 01/01/1993- 18/01/1993, décédé le 16/02/1993 suite à cet épisode.**Pris en charge au CHOG*

Femme de 33 ans d'origine Haïtienne. VIH diagnostiquée en Aout 1990. Elle ne prend aucun traitement ARV avant l'épisode. Elle est coinfectedée par le VHC. Elle n'a pas d'antécédent d'autres infections opportunistes connu.

CD4 : 29/mm³, Charge Virale (CV) inconnu. Cet épisode d'histoplasmosse est classant au stade SIDA.

Mode de vie : inconnu

Histoire De la Maladie (HDM) : elle présente une Altération de l'Etat Général (AEG) évaluée à ¾ sur l'échelle OMS et est fébrile depuis 90 jours. Cliniquement elle a une dyspnée, des diarrhées aqueuses et une méningo encéphalite.

Hypothèses diagnostiques initiales évoquées : VIH, Tuberculose (BK), Bactériens

Traitement débuté le 04/01/1993 :

- ARV : zidovudine (RETROVIR®)
- Traitement anti tuberculeux : éthambutol (DEXAMBUTOL®), pyrazinamide (PIRILENE®), riphampicine (RIFADINE®), rimifon (RIMIFON®)
- Traitement antibactérien : ofloxacine (OFLOCET®), gentamicine (GENTAMICINE®)

Paraclinique

Imagerie :

- Radio Pulmonaire (RP) : un syndrome interstitiel diffus aux deux champs pulmonaires,
- échographie abdominale normale.
- Scanner Cérébral : non réalisé

Biologie :

- Plaquettes 24 000, LDH 5280
- Ponction Lombar (PL) anormale mais pas de valeurs retracées

Mycologie positive le 18/01/93 :

- Liquide Broncho Alvéolaire (LBA) : examen direct positif
- Myélogramme : recherche anatomopathologique positive
- Hémoculture : examen direct négatif, culture positive, PCR non réalisé
- Liquide Céphalo Rachidien (LCR) : examen direct négatif, culture positive, pas de date connue

Traitement :

- amphotéricine B liposomale débuté le 18/01/1993 et fini le 16/02/1993 au décès de la patiente

ii. **Cas n°2 :**

Informations via NADIS, Base de données et dossier médical, Compte Rendu Hospitalier(CRH)

Episode du 08/09/1998 au 22/12/1998,

décédé le 12/04/2006 (d'une septicémie à pseudomonas putida).

Pris en charge au CMCK

Femme de 36 ans d'origine Haïtienne. VIH diagnostiqué en janvier 1996. Elle ne prend aucun traitement ARV avant l'épisode. Elle est coïnfectée par le VHC diagnostiqué en janvier 1998. Il y a un antécédent de Tuberculose pulmonaire diagnostiqué en même temps que le VIH classant au stade SIDA avec un traitement de 6 mois, puis patiente perdue de vue. Il n'y a pas d'infection opportuniste parallèle à l'épisode. Il n'y a pas de traitement ARV, ni de traitement habituel.

CD4 : 62/mm³, lymphocytes 700/mm³, CV inconnu. Cet épisode d'histoplasmosse est SIDA.

Mode de vie : au chômage, vivant à Kourou et résidant en Guyane depuis 36 mois

HDM : AEG évaluée à 2/4 sur l'échelle OMS et est fébrile depuis plusieurs jours. Cliniquement elle présente une splénomégalie et un syndrome méningé avec des céphalées.

Hypothèses diagnostiques initialement évoquées : méningite tuberculeuse, méningite au VIH

Traitement débuté :

- ARV
- Traitement anti tuberculeux : pyrazinamide (PYRILENE®), rifampicine (RIFADINE®), rimifon (RIMIFON®)
- Suite à la culture positive *H.capsulatum* du myélogramme introduction d'itraconazol (SPORANOX®)

Amélioration initiale mais réaggravation au bout de 3 semaines avec hydrocéphalie compliquée d'un syndrome démentiel. Hypothèse d'aggravation de l'hydrocéphalie secondaire à une fibrose méningée due au traitement anti- tuberculeux ou bien celle d'une hydrocéphalie non communicante ou bien celle d'une résistance du BK au traitement anti tuberculeux. Elle est ensuite transférée en Martinique pour une dérivation mais refusée sur place et réadressé en Guyane.

Paraclinique

Imagerie :

- RP : opacité lobaire supérieure droite séquellaire de sa tuberculose pulmonaire
- Echo abdominal : splénomégalie, et adénopathies lombo-aortiques.
- Scanner cérébral : hydrocéphalie avec dilatation des quatre ventricules

Biologie :

- Plaquettes 308 000, LDH 320, CRP 24, Hémoglobine 8,9g, PNN 1932
- Pl : méningite lymphocytaire hypoglycorachique, Lymphocytes 71 éléments/mm³, Protéinorachie 0,98g/l, Glycorachie 2,2mmol/l

Mycologie positive le 15/12/98 :

- Myélogramme : examen direct négatif, culture positive
- LCR : examen direct négatif, culture positive, PCR non réalisé

Traitement :

- itraconazole débuté le 15/12/1998, traitement d'entretien par itraconazole (SPORANOX®), pas de dosage médicamenteux.

iii. Cas n°3 :*Informations via NADIS et base de données**Episode 28/11/2007 au 16/12/2007 – toujours en Vie**Pris en charge au CHOG*

Homme de 47 ans d'origine Guyanaise. VIH diagnostiquée en novembre 2007. Pas de traitement ARV et pas de traitement habituel en cours. Il ne prend aucun traitement ARV avant l'épisode. Pas d'autres maladies opportunistes connues. Co infection par Toxoplasmose cérébrale lors de l'épisode. Infection postérieure par Tuberculose.

Histoplasmosse est l'événement classant SIDA.

CD4 : 29/mm³, CD8 : 372/mm³, CV inconnu,

Mode de vie : vivant à Saint-laurent

HDM : AEG selon critère OMS évalué à 4/4. Notion d'amaigrissement depuis 3 mois. Fébrile à 39,8°C durée indéterminée. Il présente une toux, des adénopathies centimétriques cervicales, sous Clavière et axillaires. L'atteinte neurologique consiste en un déficit focal avec des céphalées et un ralentissement idéo moteur

Hypothèses diagnostiques initialement évoquées : toxoplasmose cérébrale

Paraclinique :

Imagerie :

- RP normale
- Scanner cérébral : anomalie parenchymateuse avec prise de contraste en cocarde centrée sur le pallidum du cote gauche avec effet de masse et très peu d'œdème évocateur de toxoplasmose
- Scanner TAP : parenchyme pulmonaire sain, adénopathies médiastinales, abdominale, latéro cave et illiaque

Biologie :

- Plaquettes 217 000, LDH 209, CRP 37, PNN : 1293, hémoglobine 11,5g, fer: 453
- PL : Globule Blanc : 20/mm³, Lymphocytes 19/mm³, Protéïnorachie 1,4g/l, Glycorachie 2,9mmol/l

Mycologie positive le 28/11/07:

- Myélogramme : examen direct négatif, culture positive
- LCR : examen direct négatif, culture négative PCR positive

Traitement :

- amphotéricine B liposomale débutée le 28/11/2007 et fin le 6/12/2007 puis par itraconazole
- Tri thérapie débutée le 24/01/2008 par : ritonavir (NORVIR®), emtricitabine + ténofovir + disoproxil (TRUVADA®), atazanavir (REYATAZ®)

*iv. Cas n°4 :**Informations via NADIS, Base de Données et Dossier Médicale (CRH)**Episode du 29/03/2008 au 11/04/2008 - décédé le 08/09/2012 d'un choc septique avec défaillance multiviscérale**Pris en charge au CHOG*

Homme de 35 ans d'origine Surinamaise. Diagnostic du VIH posé en septembre 2006. Pas de coinfection antérieure connue. Co infection durant l'épisode par Candidose Oropharyngée. En rupture de son traitement ARV [ritonavir (NORVIR®), fosamprénavir (TELZIR®), abacavir + lamivudine (KIVEXA®)], un traitement prophylactique par sulfaméthoxazole + triméthoprime (BACTRIM Fort®) 1/2cp pris de manière anarchique.

L'Histoplasmose est l'événement classant SIDA.

CD4 :7/mm³, CD8 :132/mm³, CV : 687 000

Mode de vie : via à Saint-Laurent. Patient drépanocytaire SC. Addiction au cannabis et à l'alcool.

HDM : AEG évalué à ¾ selon la classification OMS, amaigrissement depuis 3 mois, fièvre depuis 3 mois à 39,2°C. Il a des vomissements avec des douleurs abdominales, l'auscultation pulmonaire retrouve des râles bronchiques. Il n'y a pas de plaintes neurologiques.

Hypothèses diagnostiques initiales : Pancréatite Aigüe et atteinte pulmonaire.

Paraclinique

Imagerie :

- Scanner cérébral : normal
- Scanner TAP : 2 micros nodules pulmonaires, avec aspect de miliaire. Présence d'adénomégalie médiastinale.

Biologie :

- Plaquettes 157 000, LDH 334, CRP 11, PNN : 1749, Hémoglobine : 8,6g, fer: 226
- Cholestase à 3N, Cytolyse à 1,5N
- PL : Globule Blanc : 1/mm³, Lymphocytes pas connu, Protéïnorachie 0,3g/l, Glycorachie 2,8mmol/l

Mycologie positive le 05/04/08:

- Myélogramme : examen direct négatif, culture positive
- LCR : examen direct négatif, culture positive, PCR négative.

Traitement :

- Itraconazole débuté le 05/04/2008 puis entretien par itraconazole (SPORANOX®)
- Tri thérapie: NORVIR®, TELZIR®, KIVEXA®

v. **Cas n°5 :**

Information via NADIS, base de données et dossier médical CRH

Episode du 20/02/09 au 20/03/09 – décédé suite à cet épisode d'une pneumopathie d'inhalation

Pris en charge au CHOG.

Femme de 48 ans originaire de Guyana. Diagnostic du VIH découvert en 2007. Le traitement ARV non pris de manière assidue comprend du lamivudine + zidovudine (COMBIVIR®) et lopinavir + ritonavir (KALETRA®).

CD4 :65/mm³, CD8 : 394 /mm³, CV : 56 894 copies

L'histoplasmosse est l'épisode classant SIDA.

Mode de vie : Elle vit en Guyane depuis 1 an et réside à Saint-Laurent. Elle est SDF et prostituée. Elle est toxicomane (CRACK et Cocaïne).

HDM : Le 20 février elle présente un AEG évalué à ¾ selon les critères OMS, avec un amaigrissement. Des signes pulmonaires à type de dyspnée, toux et expectoration. Au niveau neurologique elle présente une Ataxie. Associée à cela elle présente une Oto-mastoïdite gauche. Une PCR EBV positive dans le sang à 5,24 log.

Hypothèses diagnostiques initialement évoquées : méningite secondaire à la mastoïdite, méningo-encéphalite à EBV, encéphalite à VIH.

Traitement débuté :

- Ofloxacine (OFLOCET®) 200mg x2/j et céfixime (OROKEN®) 200mg x2/j.
- ARV : didanosine (VIDEX®), zidovudine (RETROVIR®) et lopinavir + ritonavir (KALETRA®)

Paraclinique :

Imagerie :

- RP : syndrome interstitiel diffus aux deux champs
- Scanner cérébral : normal
- Scanner TAP : opacités alvéolo-interstitielles diffuses prédominant à gauche avec fine lame d'épanchement pleural gauche. Adénopathie de 5mm aorto-pulmonaire gauche.
- IRM cérébrale non réalisée du fait du mauvais état général de la patiente

Biologie :

- Plaquettes 371 000, LDH 225, CRP 125, PNN :3728, hémoglobine 10,4g
- PL : méningite lymphocytaire normoglycorachique, 44 éléments dont 75% de Lymphocytes, Protéïnorachie 1,7g/l, Glycorachie non connu

Mycologie positive le 20/03/09 :

- Hémo-cultures : PCR positive, examen direct négatif et culture négative.
- LCR : examen direct négatif, culture positive, PCR négative.

Traitement :

- Amphotéricine B liposomale (AMBISOME®) débuté le 20/03/09 stoppé car décès de la patiente

vi. **Cas n°6 :**

Information via NADIS, base de données et dossier médical CRH
Episode du 02/10/14 au 19/11/14 – toujours en vie –
Pris en charge au CHAR.

Femme de 39 ans brésilienne. Le diagnostic du VIH est posé en mai 2014 suite à une Tuberculose pleuro pulmonaire non documentée. Le traitement ARV est pris de manière assidue et comprend du tenofovir, lamivudine et efavirenz. CD4 :56/mm³, CV : 147 615 copies
 Mode de vie : vie en Guyane depuis 1 an, résidant à Cayenne avec son conjoint. Sevrée du Tabac et de l'Alcool

HDM : La patiente présente une altération de l'état général à $\frac{3}{4}$, des céphalées fébriles à 39,2°C, un syndrome confusionnel, une désorientation temporo spatiale, un syndrome méningé et une notion de parésie du membre supérieur gauche avec une dysarthrie. Elle présente aussi des troubles digestifs à type de nausées, vomissements et diarrhées. L'auscultation pulmonaire retrouve quelques crépitations en base gauche, une toux grasse et une diminution du murmure vésiculaire. La PCR CMV est positive dans le sang à 16 095.

Hypothèses diagnostiques initialement évoquées : VIH, CMV et BK

Traitement débuté :

- foscarnet pour « couvrir » le CMV et VIH,
- sulfaméthoxazole + triméthoprime (BACTRIM fort®) pour la Pneumocystose et la Toxoplasmose,
- rifampicine, isoniazide, pyrazinamide (RIFATER®) et éthambutol (DEXAMBUTOL®) pour la tuberculose.

Malgré ce traitement, au bout de trois semaines la patiente ne s'améliore pas. On refait une ponction lombaire dont les résultats sont similaires à la précédente. Une nouvelle IRM est réalisée et montre des anomalies de la région des noyaux gris centraux.

Un mois après la 1^{ère} PL, la culture fongique revient positive à *H.capsulatum* sur le premier LCR et dans les hémocultures. On débute alors un traitement par amphotéricine B qui est arrêté au bout de 24 heures pour mauvaise tolérance clinique et changé pour de l'itraconazole (400 mg x 1 /j per os). Il s'en suit une amélioration clinique spectaculaire de la patiente en quelques jours avec régression complète des signes neurologiques. Neuf mois après, la patiente a complètement récupéré sur le plan neurologique et de l'état général, en dehors de céphalées modérées intermittentes, et l'IRM montre des lésions séquellaires des noyaux lenticulaires.

Paraclinique

Imagerie :

- RP : ascension de coupole diaphragmatique. Cardiomégalie. Pas d'épanchement pleural. Syndrome interstitiel avec opacité du lobe moyen et du lobe supérieur droit.
- Scanner cérébral : lacunes hypodenses de la capsule interne gauche
- Scanner TAP : pneumopathie interstitielle et micronodules punctiformes bilatéraux évocateurs de pneumocystose. Lame d'épanchement péricardique. Présence de ganglions infracentimétriques rétro-péritonéaux et mésentériques.
- 1^{ère} IRM cérébrale : prise de contraste des espaces leptoméningés et une dilatation des ventricules
- 2^{ème} IRM cérébrale : hypersignaux de la région des noyaux gris centraux en T1 injecté et FLAIR

Biologie :

- Plaquettes 482 000, LDH 225, CRP 19,2, Lymphocytes : 0,494, PNN 1580, hémoglobine 8,5g/l
- PL : méningite lymphocytaire 11 éléments, hyperProtéinorachie 0,72g/l, hypoGlycorachie 1,2mM

Mycologie positive le 10/11/14:

- Myélogramme : examen direct négatif, culture positive
- LCR : examen direct négatif, culture positive, PCR non faite.

Traitement :

- Traitement initial par amphotéricine B le 10/11/2014 arrêté dès la première injection du fait d'une mauvaise tolérance et d'une clinique avec lombalgies violentes. Relais le 13/11/2014 par itraconazole puis entretient par itraconazole (SPORANOX®)
- Tri thérapie: éfavirenz + emtricitabine + ténofovir + disoproxil (ATRIPLA®)

ANNEXE 3- Récapitulatif des résultats

Tableau 1 : Caractéristique des patients et date clef de l'épisode d'HD (F=femme, H=Homme, *=inconnu, OH=alcool, CHOG=Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais, CHAR=Centre Hospitalier André Rosemon, CMCK=Centre Médicaux Chirurgical de Kourou, j=jours)

Patients	Sexe	Age (année)	Origine	Mode de vie	Prise en Charge	Début de l'épisode	Date du diagnostique	Délais avant diagnostique	Décès	Survie (mois)
cas n°1	F	33	Haïtienne	*	CHOG	01/01/1993	18/01/1993	18j	16/02/1993	1
cas n°2	F	36	Haïtienne	Chômage	CMCK	08/09/1998	15/12/1998	69j	12/04/2006	88
cas n°3	H	47	Guyanaise	*	CHOG	28/11/2007	28/11/2007	1j	Non	96
cas n°4	H	35	Surinamais	Addiction cannabis/OH	CHOG	29/03/2008	05/04/2008	7j	08/09/2012	53
cas n°5	F	48	Guyana	SDF/Toxicomane/Prostitué	CHOG	20/02/2009	20/03/2009	28j	20/03/2009	0
cas n°6	F	39	Brésilienne	En couple stable Sevrée tabac/OH	CHAR	02/10/2014	10/11/2014	39j	Non	12

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et traitements (DTS=Désorientation Temporo Spatiale, FLAIR= Fluid Attenuated Inversion-Recovery)

Patient	LCR Positif	Signes Cliniques	Scanner Cérébral	IRM cérébrale	Traitement
cas n°1	CULTURE	Méningo Encéphalite	Non	Non	FUNGIZONE®
cas n°2	CULTURE	Syndrome méningé Céphalées fébriles	Hydrocéphalie	Non	SPORANOX®
cas n°3	PCR	Déficit focal, Céphalées fébriles Ralentissement idéo moteur	Lésion parenchymateuse en cocarde Effet de masse	Non	AMBISOME ® 7jours puis SPORANOX®
cas n°4	CULTURE	Non	Normal	Non	SPORANOX®
cas n°5	CULTURE	Ataxie	Normal	Non	AMBISOME ®
cas n°6	CULTURE	Céphalées fébriles, syndrome confusionnel, DTS Syndrome méningé Déficit Focal et Dysarthrie	Lacunes hypodenses	Dilatation Ventriculaire Hypersignaux noyaux gris FLAIR et T1	FUNGIZONE® 1jour puis SPORANOX ® 400mg et T1

Tableau 3 : Caractéristique virale des patients (*=Inconnu, HD=Histoplasmose Disséminée CV=Charge virale, VHC= Virus de l'Hépatite C, Toxo= Toxoplasmose, BK= Tuberculose, EBV=Ebstein Barr Virus, CMV= CytoMégaloVirus)

Patient	Découverte VIH/infection (mois)	CV (nbr de copies)	CD4 (/mm3)	Coinfection	Infections Opportunistes	ARV	
						Avant HD	Après HD
cas n°1	52	*	29	VHC	Non	Non	RETROVIR®
cas n°2	57	*	62	VHC	Non	Non	*
cas n°3	0	*	29	Non	Toxo et BK	Non	*
cas n°4	18	687 000	7	Non	Candida	En Rupture NORVIR®, TELZIR®, KIVEXA®	NORVIR®, TELZIR®, KIVEXA®
cas n°5	48	59 894	65	Non	EBV	En rupture COMBIVIR® KALETRA®	VIDEX®, RETROVIR® KALETRA®
cas n°6	6	147 615	56	Non	CMV	TENOFOVIR®, LAMIVUDINE® EFAVIRENS®	ATRIPLA®

